

Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Swindeh, Ahmad Radi

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:814876>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ahmad Radi Swindeh

**Nemotorički simptomi Parkinsonove
bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ahmad Radi Swindeh

**Nemotorički simptomi Parkinsonove
bolesti**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Srdane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Popis kratica:

PB- Parkinsonova bolest

NMS-nemotorički simptomi

MS-motorički simptomi

DBS-engl. *Deep Brain Stimulation*-Duboka mozgovna stimulacija

PSP-progresivna supranuklearna paraliza

MSA-multisustavna atrofija

LBD- engl. *Lewy body dementia*-Demencija Lewy-jevih tjelešaca

CBD-engl. *Cortico basal degeneration*-Kortiko bazalna degeneracija

NMSS- engl. *Non-Motor Symptom assessment Scale for Parkinson's Disease*

REM-engl. *rapid eye movement*

RBD- engl. *rapid eye movement sleep behavior disorder*

RLS-engl. *Restless legs syndrome*-sindrom nemirnih nogu

LCIG-levodopa carbidopa intestinalni gel

Sadržaj:

1. Popis kratica.....	3
1. Sažetak.....	6
2. Summary.....	7
3. Uvod.....	8
3.1 Klinički tipovi Parkinsonove bolesti.....	8
3.2 Rani znakovi Parkinsonove bolesti.....	9
3.3 Klinička slika Parkinsonove bolesti.....	9
3.3.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti.....	9
3.3.2 Nemotorički simptomi parkinsonove bolesti.....	10
4. Neuropsihijatrijski simptomi Parkinsonove bolesti.....	10
5. Simptomi autonomnog živčanog sustava.....	11
6. Hiposmija.....	12
7. Poremećaj osjeta/bol.....	12
8. Demencija.....	13
9. Depresija i anksioznost.....	14
10. Poremećaj spavanja.....	15
11. Apatija i umor.....	15
12. Liječenje nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti.....	16
12.1. Prva linija liječenja.....	16
12.2. Druga linija liječenja.....	16
12.2.1 Kontinuirana injekcijska pumpa apomorfina.....	16
12.2.2 Levodopa/karbidopa intestinalni gel (LCIG).....	17
12.2.3. Duboka mozgovna stimulacija (DBS).....	17
12.3. Liječenje depresije.....	17
12.4 Liječenje demencije.....	18
12.5 Liječenje psihoza.....	18
12.6 Liječenje zamora.....	19
12.7. Liječenje autonomne disfunkcije.....	19

12.8 Liječenje poremećaja spavanja i budnosti.....	20
13. Utjecaj nemotoričkih simptoma na kvalitetu života	20
14. Skala određivanja nemotoričkih simptoma (NMSS).....	21
15. Zaključak.....	22
16. Literatura.....	23

1. Sažetak

Naslov rada: Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Autor: Ahmad Radi Swindeh

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, nemotorički simptomi, NMSS

Parkinsonova bolest (PB) je neurodegenerativni poremećaj koji je rezultat propadanja dopaminergičnih nigrostrijalnih puteva u substanciji nigri. Osobe s PB uobičajeno pokazuju motoričke simptome (MS) i znakove povezane s parkinsonizmom, kao što su: hipokinezija (smanjenje pokreta), bradikinezija (usporenost pokreta), rigor i tremor. Premda je PB dominantno poremećaj pokreta, javljaju se i nemotorički simptomi (NMS) kao što su depresija, demencija, bol, umor, poremećaj spavanja, hiposmija, simptomi autonomnog sustava i dr. U liječenju NMS koristi se ciljana terapija (ovisno o genezi simptoma).

NMS bitno narušavaju kvalitetu života, te vrlo je važno na vrijeme ih prepoznati i liječiti. Za određivanje zastupljenosti NMS koristi se Non-Motor Symptom assessment Scale for Parkinson's Disease (NMSS).

2. Summary

Title: Non-motor symptoms of Parkinson's disease

Author: Ahmad Radi Swindeh

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, NMSS

Parkinson's disease is neurodegenerative diseases caused by degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. People with PD usually show signs and symptoms associated with parkinsonism like hypokinesia (reduction of movement), bradykinesia (slow motion), rigidity, and tremor. Although PD is the dominant movement disorder, non-motoric symptoms (NMS) such as depression, dementia, pain, fatigue, sleep disorders, hypochisms, and autonomic system symptoms are also reported. Targeted therapy is used to treat NMS (depending on the genesis of the symptoms). NMS significantly disturb the quality of life, and it is very important to recognize and treat them at a time. To determine the presence of NMS, Non-Motor Symptom assessment Scale for Parkinson's Disease (NMSS) is used.

3. Uvod

PB je neurodegenerativni poremećaj koji je rezultat propadanja dopaminergičkih nigrostrijalnih puteva u substanciji nigri.⁽¹⁾ Pouzdan test kojim je moguće razlikovati PB od ostalih poremećaja koji imaju sličnu kliničku sliku ne postoji.⁽¹⁾ Dijagnoza je isključivo klinička i bazira se na anamnezi i kliničkom pregledu.⁽¹⁾

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.⁽¹⁾ Osobe sa PB uobičajeno pokazuju simptome i znakove povezane s parkinsonizmom, kao što su: hipokinezija (smanjenje pokreta), bradikinezija (usporenost pokreta), rigor i tremor. Prisutnost karakterističnih simptoma individualna je. Osim navedenih simptoma, javlja se i posturalna nestabilnost.⁽¹⁾ Parkinsonizam može biti uzrokovan lijekovima (primjerice neurolepticima), traumom, toksinima, upalom, vaskularnim lezijama mozga i dr.

Posebni oblici atipičnog parkinsonizma su progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i multisustavna atrofija (MSA), demencija Lewy-jevih tjelešaca (LBD) i kortikobazalna degeneracija (CBD).

Premda je PB dominantno poremećaj pokreta, javljaju se i drugi poremećaji kao što su psihijatrijski problemi-depresija i demencija.⁽²⁾ Autonomni poremećaji i bol mogu uslijediti kasnije te kako bolest napreduje i uzrokovati značajnu nesposobnost i hendikep sa smanjenom kvalitetom života za oboljelu osobu. ⁽³⁾ Posredno, bolest utječe na obitelj i skrbnike. ⁽³⁾

3.1 Klinički tipovi Parkinsonove bolesti

Prognoza PB ovisi o tipu bolesti. Razlikujemo sljedeće tipove :

Tip A - Tremor dominantni tip - blaži oblik bolesti povezan s tremorom ograničenim u početku na jednu stranu tijela. Empirijski, ovaj tip bolesti ima bolju dugoročnu prognozu i benigniji tijek.

Tip B – Akinetičko-rigidni tip - teži, nestabilni oblik bolesti s problemom hodanja i zanemarivom količinom tremora ili bez tremora. U oboljelih se često javlja izražen posturalni instabilitet.

Tip C – Mješoviti tip – u kojem su akineza, tremor i rigidnost mišića podjednako zastupljeni.

3.2 Rani znakovi Parkinsonove bolesti

Uobičajena je podjela stadija PB na:

1. predklinički (neurodegenerativni procesi),
2. Prodromalni stadij
3. Klinički izražen stadij PB.

NMS mogu godinama pa i desetljećima prethoditi pojavi MS u PB.

3.3 Klinička slika Parkinsonove bolesti

PB ima dugačku pre-motornu fazu. Znakovi koji obično prethode MS su hiposmija i poremećaji REM (engl. *rapid eye movement*) i RBD (engl. *REM sleep behavior disorder*) je poremećaj spavanja zbog kojeg se gubi normalna atonija za vrijeme REM faze spavanja.

3.3.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti

Četiri osnovna MS u PB su:

tremor, rigor, bradikinezija i posturalna nestabilnost.⁽³⁾ Osim njih, bolesnici imaju i smanjenu mimiku lica koja može biti toliko izražena te lice djeluje poput maske.⁽³⁾ Rukopis im se često rano promijeni u smislu da slova postaju sve sitnija i teže čitljiva, tzv. mikrografija.⁽³⁾ Govor je tiši, slabijeg volumena (hipofonija), uz oslabljenu dikciju, monoton, a razvojem bolesti postaje i nerazumljiv.⁽³⁾ Kao posljedica smetnji gutanja, često je zapinjanje hrane ili tekućine u grlu, zbog čega je potreban oprez prilikom jela.⁽³⁾ U hodu bolesnici osjećaju nemogućnost započinjanja pokreta (oklijevanje) ili fenomene blokiranja kretanja (engl. *freezing*), kada iznenada stanu i ne mogu napraviti sljedeći pokret.⁽³⁾ To se najčešće događa kod nekih uobičajenih dnevnih radnji (prolazak kroz vrata, prelazak preko pješačkog prelaza, okretanje itd...)⁽³⁾

3.3.2 Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

James Parkinson je 1817. opisao bolest koja je po njemu i dobila ime.⁽²⁾ Osim što je opisao motorne znakove (tremor, usporene pokrete, poremećaj hodanja), također je uočio i ostale manifestacije bolesti poput poremećaja spavanja, boli i disfunkcije crijeva.⁽²⁾ MS su znatno poznatiji u PB.⁽²⁾ Zadnjih-desetljeća liječnici su sve više svjesni važnosti i učestalosti NMS, koji mogu biti prisutni u većine bolesnika s PB.⁽²⁾ Nemotoričke fluktuacije (NMF) Parkinsonove bolesti su NMS koji se mogu pojaviti zajedno s motoričkim fluktuacijama (MF), ili samostalno.⁽²⁾ Prevalencija NMF-a kod pacijenata koji pate i od motoričkih fluktuacija varira od 17% do 100%.⁽²⁾ Ovisno o populaciji pacijenata neuropsihijatrijske fluktuacije su najučestalije.⁽²⁾ NMS se češće pojavljuju u *OFF* fazi bolesti, nego u *ON*. („*ON*“ je faza kada su bolesnici pokretni, a „*OFF*“ predstavlja period ukočenosti.) Uočeno je da dopaminergična terapija djeluje na NMS, u smislu njihova smanjenja. Također, propadanje dopamina i progresija bolesti uzrokuje povećanu učestalost kako MF, tako i NMF.⁽²⁾

Bitno je naglasiti da ponekad fluktuacije NMS-a ne koreliraju s MS.⁽²⁾ To bi značilo da postoje različiti patofiziološki mehanizmi MF-a, i NMF-a. No primjenom dopaminomimetika dolazi do poboljšanja u fluktuacijama NMS-a, poput apatije i boli. Rizik za razvoj NMF-a povećan je u pacijenata s ranim početkom PB, potom u onih koji dugo boluju od PB, koji su na visokim dozama L-dope i u osoba ženskog spola.⁽²⁾

4. Neuropsihijatrijski simptomi Parkinsonove bolesti

Neuropsihijatrijski simptomi poput kognitivnog poremećaja, anksioznosti, depresije, apatije i umora bitno smanjuju kvalitetu života.⁽²⁾ Pacijenti u *ON* i *OFF* fazama bolesti imaju različite manifestacije neuropsihijatrijskih simptoma. Za vrijeme *OFF* faze prisutan je umor, smanjena je

motivacija, loše raspoloženje, usporenost misli i bradifrenija.⁽²⁾ Za razliku od *OFF* faze, u *ON* periodu osoba se dobro osjeća, ima visoku motivaciju, logoreju s adekvatnim tijekom ideja i dobre je pažnje.⁽²⁾

Neuropsihijatrijski simptomi (anksioznost, umor, usporenost misli) 82% su prisutni za vrijeme *OFF* faze.⁽²⁾ S druge strane pak, impulzivnost, hiperaktivnost, osjećaj euforije koji čak doseže i maničnu fazu češće su uočeni u *ON* periodu. Iako se halucinacije češće javljaju u *ON* fazi bolesti, mogu se pojaviti i u *OFF* fazi dementnih pacijenata i u neliječenih novootkrivenih pacijenata. Stoga bi ti neliječeni novootkriveni pacijenti s halucinacijama bili svrstani u određeni fenotip bolesti. Neuropsihijatrijske fluktuacije su prijavljene kao najučestaliji i onemogućavajući NMF.⁽²⁾ Također neuropsihijatrijske fluktuacije su uočene u 50% pacijenata s neuropsihijatrijskim NMS-om, s time da anksioznost i poremećaj raspoloženja najviše negativno utječu na kvalitetu života.⁽²⁾

Neuropsihijatrijski NMF su povezani s dopaminskom denervacijom limbičkog područja i asocijativnog područja kore velikog mozga. U patogenezi neuropsihijatrijskih simptoma, vodeću ulogu ima upravo nedostatak dopamina, potom i poremećaj ostalih neurotransmitora poput serotonina i noradrenalina.⁽²⁾

5. Simptomi autonomnog živčanog sustava

Prevalenciju simptoma autonomnog sustava teško je odrediti zbog nedostatka studija koja istražuju to područje. Između 29% i 94% pacijenata s NMF-om, se prezentiralo sa simptomima autonomnog sustava.⁽²⁾ Nekoliko kliničkih činjenica pokazuje povezanost nekih simptoma autonomnog sustava, poput dispneje, znojenja, kardiovaskularnih abnormalnosti, konstipacije i urinarne urgencije s *OFF* fazom bolesti.⁽²⁾ Također s unosom L-dope, kako dolazi do poboljšanja motoričkih simptoma, tako i do simptoma autonomnog sustava. Međutim, dugoročna primjena L-dope nema utjecaja na simptome autonomnog sustava.⁽²⁾

Simptomi autonomnog sustava povezani su s radom centralnih autonomnih jezgri i perifernog postganglijskog živčanog sustava. Nejasan je utjecaj dopamina na simptome autonomnog sustava. Međutim, smatra se da poremećaj rada mišića je izazvan dopaminskim mehanizmima. Hiper-refleksija mokraćnog mjehura (m.detrusor), uzrokuje urinarnu urgenciju, dok akinezija specifičnih mišićnih grupa uzrokuje disfagiju i pojačano lučenje slina.⁽²⁾

Smatra se da je uz degeneraciju supstancije nigre s posljedičnim smanjenjem lučenja dopamina, u nastanku simptoma autonomnog sustava prisutan poremećaj i drugih neurotransmiterskih sustava poput noradrenalinskih.⁽²⁾

6. Hiposmija

Hiposmija, odnosno smanjenje njuha, očituje se u nemogućnosti osjeta mirisa, kao i razlikovanja i određivanja vrste mirisa, a vrlo je često rani poremećaj u osoba oboljelih od PB.⁽⁴⁾ Rani se znakovi PB javljaju godinama, pa i desetljećima prije pojave motoričkih znakova. Hiposmija, tj. oslabljen osjet mirisa je jedan od ranih premotoričkih znakova PB koji se može javiti i godinama prije postavljanja dijagnoze.⁽⁴⁾ Osim anamnestički podataka, ovaj poremećaj se može dokazati i posebnim testovima za detekciju i diskriminaciju različitih mirisa.⁽⁵⁾ Zahvaćenost olfaktornog sustava u osoba oboljelih od PB prvi je put opisana 1975. godine, a patofiziologija ovog poremećaja je do današnjih dana slabo razjašnjena.⁽⁵⁾

7. Poremećaj osjeta/bol

Poremećaj osjeta te bol su učestali NMSi, i mogu se pojaviti u 65% pacijenata.⁽²⁾ Nekoliko istraživanja je otkrilo da pacijenti s PB imaju niži prag tolerancije za bol. Ovaj NMS ima najjači negativan utjecaj kod oboljelih na kvalitetu života. Smatra se da više narušava kvalitetu života od MS.⁽²⁾ Poremećaj osjeta i niska tolerancija na prag boli češći su u *OFF* fazi bolesti, te s unosom

L-dope ili apomorfini dolazi do smanjenja istih tegoba.⁽²⁾ Neke studije ukazuju da poremećaj osjeta i bol povezani s motoričkim fluktuacijama široko variraju.⁽²⁾ Uočeno je da poremećaj osjeta i bol predstavljaju 24% nemotoričkih smetnji u OFF fazi bolesti, te da osciliraju od 39% do 45% u pacijenata koji pate od poremećaja osjeta.⁽²⁾ Kod pacijenata koji imaju motoričke fluktuacije, RLS (nemirne noge) ili akatiziju, poremećaj osjeta i bol pojavljuju se kao najučestaliji osjetni fluktuirajući simptom.⁽²⁾ I u konačnici 25% od nemotoričkih fluktuacija su osjetni simptomi.⁽²⁾ Bol koja se javlja u *OFF* fazi bolesti, može biti različite distribucije po tijelu. Može biti prisutna po cijelome tijelu ili ograničena na pojedine lokalizacije. Bol u prsima i abdominalna bol je tipična za OFF period. Najučestalije lokalizacije boli su na ekstremitetima i na prsnom košu.⁽²⁾

8. Demencija

Demencija je okarakterizirana progresivnim padom kognitivnih funkcija koji podrazumijeva promjenu u odnosu na raniju razinu mentalnih sposobnosti, kao i poteškoće u svakodnevnom funkcioniranju.⁽⁶⁾ Uzrokovana je poremećajem viših kortikalnih funkcija – uključujući pamćenje, mišljenje, orijentaciju, razumijevanje, računanje, sposobnost učenja i prosudbe.⁽⁶⁾ Katkada oštećenju kognitivnih funkcija prethodi pogoršanje u emocionalnoj kontroli, socijalnom ponašanju ili motivaciji.⁽⁶⁾ Osobe s demencijom pogođene su osim poremećajem memorije i poteškoćama govora, razmišljanja, rješavanja problema, prosudbe, a konačno gube i sposobnost samostalnog funkcioniranja. Izuzetno je važno naglasiti da se u bolesnika s demencijom u PB često javljaju vizualne halucinacije.⁽⁶⁾

U slučaju demencije u PB, najveći broj oboljelih imaće, osim Lewyevih tjelešaca, dodatne patohistološke promjene na mozgu slične onima kod Alzheimerove bolesti.⁽⁶⁾ Ključna neuropatološka odlika bolesnika s PB i jest prisutnost abnormalnih mikroskopskih nakupina bjelančevina koje se nazivaju Lewyevim tjelešcima, a koje se poglavito sastoje od bjelančevine alfa-sinukleina. Lewyeva tjelešca odlika su ne samo PB, već i drugih poremećaja koje danas nazivamo zajedničkim imenom “spektar bolesti Lewyevih tjelešaca”, a uključuju PB, demenciju

u PB i demenciju s Lewyevim tjelešcima (LBD).⁽⁶⁾

Ovo preklapanje doprinosi poteškoćama u postavljanju dijagnoze. Premda se danas smatra da demencija u PB i LBD pripadaju istom spektru bolesti, postoje određene kliničke odrednice na osnovu kojih je moguće razlikovati ta dva uzroka demencija. Primjerice, demencija s Lewyevim tjelešcima karakterizirana je značajnim variranjem izraženosti kognitivnih poteškoća, ranom pojavom vizualnih halucinacija te osjetljivošću na primjenu neuroleptičke terapije. Dodatno, kognitivni poremećaji se u demenciji s Lewyevim tjelešcima javljaju puno ranije u tijeku bolesti, te vrlo često započinju prije ili unutar godinu dana od nastanka tremora ili drugih motornih obilježja PB.⁽⁶⁾

9. Depresija i anksioznost

Depresija i anksioznost su često prisutni u PB.⁽⁷⁾ Oni se mogu manifestirati i dulje vrijeme prije početka same bolesti, otprilike pet godina prije početka prvih motoričkih simptoma PB. Anksioznost je zabilježena i do 20 godina prije početka PB. Depresivno raspoloženje se pojavljuje 2 do 10 godina prije motornog početka PB.⁽⁷⁾ Kada se MS pojave depresija i anksioznost postaju učestaliji kod bolesnika sa PB nego prije, a mogu koegzistirati ili se pojavljuju zasebno, kao posebni entiteti.⁽⁷⁾ Pored generaliziranog anksioznog poremećaja u bolesnika s PB češće nego u ostaloj populaciji javljaju se i specifične fobije, panični poremećaji i socijalne fobije. Rizični faktori za anksiozne poremećaje su češći kod pacijenata sa fluktuacijama. Prepoznavanje i liječenje anksioznosti i depresije je ključno. Bitno je razlikovati ta dva fenomena, kroničnu depresiju ili anksioznost od kroničnih psihijatrijskih simptoma.⁽⁷⁾ Neurobiologija kroničnih psihijatrijskih simptoma može biti kompleksnija i zahtijeva posebno liječenje.⁽⁷⁾

10. Poremećaj spavanja

Poremećaji spavanja su česti kod bolesnika s PB.⁽²⁾ Dopamin sudjeluje u ciklusu spavanja kroz složene mehanizme. Unatoč tomu, teško je odrediti kliničke fluktuacije u tegobama povezanih sa spavanjem.⁽²⁾ Kvaliteta spavanja može se poboljšati uzimanjem i agonista dopamina i L-dope.⁽²⁾ Smatra se da je utjecaj te terapije na noćnu akineziju, nikturiju, RLS veći od samog utjecaja na spavanje. S druge strane, česta nuspojava dugodjelujućih agonista dopamina kod klinički promatranih pacijenata je noćna hiperaktivnost. Također i somnolencija preko dana može biti smatrana kao izravna nuspojava dopaminskog liječenja (npr. utjecaj na krvni tlak). Dopaminski lijekovi mogu biti okidač za pretjeranu budnost u *ON* fazi, što se pripisuje psihotropnom djelovanju sličnom amfetaminu.⁽²⁾

11. Apatija i umor

Apatija je jedan od čestih i onesposobljavajućih neuropsihijatrijskih simptoma u PB.⁽⁷⁾ Može biti definirana kao manjak motivacije, rezultirajući kao ponašanje sa smanjenjem ciljeva, interesa i emocija.⁽⁷⁾ Emocionalna i kognitivna komponenta mogu biti prepoznate u apatiji.⁽⁷⁾ Njena prevalencija u PB varira od 15% do 70% ovisno o ozbiljnosti bolesti i dijagnostičke materijale koji su korišteni.⁽⁷⁾ Ravnodušnost može biti prezentirana kao izolacija ili kao asocijacija sa depresivnim raspoloženjem ili kognitivno propadanje. Ona je najčešći simptom u neliječenih novonastalih slučajeva PB, te može prethoditi bolesti. Nekoliko studija u ranim fazama PB su pokazale da apatija korelira s MS što pokazuje isti mehanizam nastanka, kao što je dopaminergička denervacija. Uspjeh u liječenju apatije može se postići dopaminomimeticima, no često je potrebno primijeniti antidepresiv⁽⁷⁾

12. Liječenje nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti

NMF su direktno ili indirektno povezani s disfunkcijom dopamina.⁽²⁾ NMS su uglavnom opisani u *OFF* fazi. S poboljšanjem stanja u *OFF* fazi, dolazi do poboljšanja i u NMS-u. i u NMF-u.⁽²⁾ Iz tog razloga, pristup liječenja NMS-a, NMF-a je sličan liječenju motoričkih fluktuacija, uz dodatak specifične terapije sukladno vrsti NMS.

12.1. Prva linija liječenja

U početku je jednaki pristup liječenja NMF-a i motornih komplikacija. To uključuje upotrebu fragmentirane L-dope, dopaminske agoniste te uvođenje lijekova koji pojačavaju učinak dopamina (inhibitori katehol-o-metiltransferaze ili inhibitori monoamino-B oksidaze).⁽²⁾

12.2 Druga linija liječenja

Pacijenti s napredovalom PB i motornim komplikacijama, na koje ne djeluje prva linija liječenja, kandidati su za diferentniju terapiju. To podrazumijeva primjenu supkutane pumpe apomorfina, L-dope/karbidopa intestinalni gel (LCIG) ili duboka mozgovna stimulacija (DBS).⁽²⁾

12.2.1 Kontinuiranja injekcijska pumpa apomorfina

Primjena supkutanog apomorfina vrlo je učinkovita u smanjenju motoričkih fluktuacija.⁽²⁾ Iako se rijetko u literaturi može pronaći kakav je učinak supkutane primjene apomorfina na NMS, klinička iskustva govore da ima snažan djelotvoran utjecaj. Apomorfin značajno ublažuje simptome autonomnog sustava (npr. gastrointestinalne tegobe i urinarnu disfunkciju), dok gotovo da i nema utjecaja na povećanje praga boli. Ipak, supkutana primjena apomorfina je dosta djelotvorna kod boli za vrijeme *OFF* perioda. Rijetki su i kontroverzni podaci o djelovanju apomorfina na neuropsihijatrijske simptome. Također, nema podataka o utjecaju injekcijske pumpe apomorfina na NMF, ali ne bi se trebao zanemariti učinak apomorfina zbog utjecaja na motoričke fluktuacije i NMS.⁽²⁾

12.2.2 Levodopa/karbidopa intestinalni gel (LCIG)

Primjenom LCIG izbjegava se nepravilna apsorpcija L-dope koja bi se dogodila oralnom primjenom, omogućavajući kontinuiranu stabilnu koncentraciju L-dope u plazmi. Učinkovitost LCIG-a u kontroliranju motornih simptoma i reducirajući *OFF* faza je velika. LCIG poboljšava stanje bolesnika po NMSS skali više od supkutane primjene apomorfina.⁽²⁾ Studije su pokazale da LCIG sveukupno poboljšava stanje bolesnika na NMSS skali, osobito u domenama spavanja/umor i gastrointestinalnih problema.⁽²⁾ Primjena ove terapije bitno poboljšava kvalitetu života.⁽²⁾

12.2.3 Duboka mozgovna stimulacija (DBS)

Malo je istraživanja koja se ispitivala učinak duboke stimulacije subtalamičkih jezgara na nemotorne fluktuacije.⁽²⁾ Jedna studija pokazala je da dolazi za 58% do smanjenja NMF-a, s time da za 84% dolazi do smanjenja boli i osjetnih fluktuacija, dok redukcija neuropsihijatrijskih fluktuacija je manja (30%).⁽²⁾ Sveukupno gledajući, broj fluktuirajućih simptoma je smanjen.⁽²⁾ Poslije zahvata, pacijenti imaju značajno manju učestalost i jačinu kroničnih neuropsihijatrijskih NMF-a, i akutnih NMF-a.⁽²⁾ U dvogodišnjoj kohortnoj studiji uočeno je da DBS smanjuje broj i jačinu simptoma autonomnog sustava i psihijatrijskih NMF u *OFF* fazi bolesnika, dok osjetni NMF potpuno nestanu u *ON* fazi.⁽²⁾

Zaključno, rastući je broj dokaza da DBS pomaže oboljelima od PB u liječenju NMS-a, ali je vrlo malo dokaza o specifičnom učinku na NMF.⁽²⁾

12.3 Liječenje depresije

U liječenju depresije kod bolesnika koji boluju od PB najčešće se koriste inhibitori ponovne pohrane serotonina (venlafaksin, citalopram i paroksetin, odnosno u težim slučajevima kombinacija venlafaksina i mirtazapina). Ova terapija osim što djeluje na liječenje depresije, povoljno djeluje i na liječenje anksioznosti.⁽⁸⁾ Posebno treba naglasiti na oprez kod istovremene primjene MAO-B inhibitora i antidepresiva bilo koje skupine zbog razvoja serotoninergičnog efekta. Pramipeksol se koristi u liječenju motoričkih simptoma, ali ujedno ima i antidepresivan učinak. Može se davati samostalno ili u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima. ⁽⁸⁾

Redovita fizička aktivnost osigurava održavanje zadovoljavajućeg mišićnog i kardiovaskularnog statusa, koštanog i funkcionalnog zdravlja, smanjenje rizika padova, fraktura te nastanka bolesti.⁽⁹⁾ Budući da sama bolest zbog motoričkih simptoma prilično ograničava bolesnika i uzrokuje depresiju, potrebno je usmjeriti liječenje depresije na povećanje pokretljivosti bolesnika. Edukacijom pacijenata i obitelji nužno je upozoriti na pridružujuće poteškoće koje donosi inaktivnost.⁽⁹⁾ Nužno je prepoznati važnost ranog uključivanja pacijenata u program vježbanja i neurorehabilitacije.⁽⁹⁾ Depresija utječe na kvalitetu života i razinu fizičke aktivnosti. Njeno rano prepoznavanje i adekvatno tretiranje sprječava inaktivnost i socijalnu izolaciju. Omogućimo li osobama s PB redovitu i adekvatnu fizioterapiju, ambulantno, patronažno ili stacionarno u toplicama, osiguravamo im socijalnu interakciju i smanjenje depresije.⁽⁹⁾

12.4 Liječenje demencije

S napredovanjem kognitivnih simptoma dolazi do potrebe za uvođenjem farmakološke terapije.⁽⁶⁾ U tu svrhu koriste se inhibitori acetilkolinesteraze.⁽⁶⁾ Rivastigmin predstavlja lijek prvog izbora, koji osim što može poboljšati kognitivno funkcioniranje, može i smanjiti psihijatrijske simptome poput apatije, tjeskobe, halucinacije i deluzije.⁽⁶⁾ Ostali inhibitori acetilkolinesteraze koji se koriste su donepezil i galantamin. Memantine, antagonist NMDA receptora pokazao se učinkovit u liječenju Alzheimerove bolesti, dok nije pokazao jednaku uspješnost u liječenju demencije kod bolesnika s PB. Osim inhibitora kolinesteraze, preporuča se korištenje atipičnih neuroleptika poput klozapina i kvetiapina.⁽⁶⁾

12.5 Liječenje psihoza

U liječenje psihoza kod bolesnika s PB koriste se atipični neuroleptici klozapin i kvetiapin, dok ostali izazivaju ekstrapiramidne nuspojave.⁽¹⁰⁾ U blažim slučajevima, učinkovita je korekcija doze dopaminomimetika ili pak postupno ukidanje pojedinih lijekova

12.6 Liječenje zamora

Da bi se bolesnik manje osjećao umorno i bezvoljno, koristit će mu pridržavanje ciljanih savjeta. (11) Bolesniku se treba omogućiti da ima kvalitetne obroke, koji će mu dati snagu za izvršavanje svakodnevne aktivnosti. (11) Preporuča se da se bolesnik prakticira fizičku aktivnost za izdržljivost (bicikliranje, plivanje, hodanje, trčanje...) te vježbe za istezanje. (11) Bolesnik treba imati kvalitetan san, tako što će smanjiti uzimanje kofeina i izbjegavati alkohol. Osim fizičke aktivnosti, bolesnik treba nastojati što više biti i mentalno aktivan, jer dosada vodi do umora. Bolesnik treba biti svjestan svojih mogućnosti, i u skladu s time se i opteretiti. Također, po potrebi treba zatražiti pomoć u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti, jer preopterećenost može uzrokovati umor (11)

12.7 Liječenje autonomne disfunkcije

Za liječenje autonomne disfunkcije ovisno o simptomima, uglavnom se koriste parasimpatolitici. (12) Također i ostali antikolinergični lijekovi koriste se za ublažavanje tegoba uzrokovane pretjeranim radom paraimpatikusa, poput pojačanog lučenja slina, no njihova je uporaba jako ograničena zbog nuspojava (12)

Za konstipaciju, savjetuje se prehrana bogata vlaknima, te ponekad i primjena laksativa. Za bolji rad probavnog sustava pomaže prukaloprid koji se vežući za serotoninse receptore stimulira sekreciju i peristaltiku crijeva. (13)

Za liječenje disfunkcije mokraćnog mjehura osim općenitih mjera (smanjenog unosa tekućine pred spavanje), koriste se parasimpatolitici, imipramin, fesoterodinfumarat, darifenacin i ostali (12).

12.8 Liječenje poremećaja spavanja i budnosti

Mnogi čimbenici smanjuju kvalitetu sna. Smanjena pokretljivost zbog akinezije, početak distoničkih grčeva, bol uzrokovana zbog ukočenosti bitno ometaju spavanje. (12) Disfunkcija mokraćnog mjehura zajedno s poliurijom i nikturijom dodatno otežavaju spavanje. (12)

Poremećaj spavanja često je uzrokovano nedostatkom dopamina za vrijeme noći. (12) Tegobe koje onemogućavaju spavanje, mogu se ublažiti primjenom preparata sporo oslobađajuće L-dope/karbidope ili L-dope/karbidope s entakaponom. (12) Također pomažu i agonisti dopamina, primjerice transdermalni flasteri s rotigotinom. (12). Korisna je primjena melatonina i lijekova koji djeluju na GABA neurotransimerni sustav. (12)

Primjena nekih antiparkinsonika može uzrokovati pospanost i umor, te mogu nastupiti napadaji spavanja tijekom dana. (12) U tom slučaju, za zbrinjavanje pospanosti i umora koristi se metilfenidat, dekstroamfetamin i amantadin. (12)

13. Utjecaj nemotoričkih simptoma na kvalitetu života

U PB kvalitetu života određuju MS i NMS te uspješnost liječenja. Upravo NMS (problemi sa spavanjem, depresija, gubitak memorije, anksioznost, bol i poremećaj ravnoteže) najviše utječu na svakodnevni život bolesnika s PB. (14) Razne publikacije objavljuju kako MS imaju negativan utjecaj na kvalitetu života (mjereno različitim upitnicima), ali također i psihijatrijski simptomi, simptomi autonomnog sustava i osjetni simptomi znatno reduciraju kvalitetu života. (14) Jedna studija u kojoj je bilo uključeno 1 072 pacijenata, pokazala je da najveći negativan utjecaj na kvalitetu života imaju apatija, psihijatrijski problemi (uključujući depresiju), zamor, slabost pozornosti i problemi s memorijom, problemi sa spavanjem i bol. (14) Druga studija pokazala je da simptomi poput depresije, demencije, pojačanog lučenja slin i gušenja veliki uzrok nesposobnosti i primarni razlog hospitalizacije. (14)

Studija utjecaja ciljane terapije kod liječenja PB pokazala je da u prvih 18 mjeseci bitno održava kvalitetu života. (14)

14. Skala određivanja nemotoričkih simptoma (NMSS)

Skala za određivanje nemotoričkih simptoma koja se koristi u praksi je *Non-Motor Symptom assessment Scale for Parkinson's Disease-NMSS*.⁽¹⁵⁾ Ona nam uvelike pomaže u procjeni kvalitete života pacijenata prije i nakon terapije, kao i praćenje samog tijeka bolesti.

Upitnik se sastoji od devet dijelova, koji obrađuju određenu skupinu NMS. Ocjenjuje se jačina i učestalost pojavljivanja simptoma. U upitniku su obrađeni slijedeće skupine simptoma: kardiovaskularni, prisutnost umora i poremećaja spavanja, stanje kognitivnih funkcija i raspoloženja, prisutnost halucinacija, poremećaj pažnje i memorije, urinarne tegobe, seksualna disfunkcija i dr..

15. Zaključak

Učestalost PB sa starenjem populacije sve je veća. Simptomi ove bolesti nisu beznačajni te uvelike ometaju svakodnevni život pojedinca. Za uspješnost liječenja vrlo je važno na vrijeme otkriti bolest. Iako su poznatiji MS ove bolesti, NMS su također vrlo zastupljeni i bitno narušavaju kvalitetu života bolesnika. Neke studije su pokazale da NMS prethode pojavi MS te često nisu prepoznati u bolesnika s PB. Stoga treba obratiti veliku pozornost na ove simptome i kod njihove pojavnosti posumnjati na ranu fazu PB. Budući da NMS negativno utječu na kvalitetu života⁽¹⁶⁾, njihovo rano prepoznavanje i liječenje je iznimno važno. Članovi obitelji bolesnika PB također imaju veliku ulogu u motiviranju bolesnika, posebice na kontinuitet izvršavanja tjelovježbe i mentalnih vježbi. Terapija koja se koristi u liječenju NMS može biti uspješna, ali za to je potrebna dobra suradljivost bolesnika i obitelji. U budućnosti ostaje još mnogo prostora za istraživanja mehanizama nastanka NMS, jer bi i s time i uspješnost liječenja bila veća i bolja, a samim tim i kvaliteta života oboljelih i članova obitelji.

16. Literatura:

1. Parkinsonova bolest [Internet] 2017 [cited 29 June 2017]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/72/Parkinsonova-bolest.html>
2. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 2016;31(8):1080-94.
3. Kešelj M. Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti. Diplomski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014.
4. Rani znakovi Parkinsonove bolesti [Internet] 2017 [cited 29 June 2017]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28278/Rani-znakovi-Parkinsonove-bolesti.html>
5. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti [Internet] 2017 [cited 29 June 2017]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28128/Nemotoricki-simptomi-Parkinsonove-bolesti.html>
6. Demencija u Parkinsonovoj bolesti [Internet] 2017 [cited 29 June 2017]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28127/Demencija-u-Parkinsonovoj-bolesti.html>
7. Castrioto A, Thobois S, Carnicella S, Maillet A, Krack P. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov Disord* 2016;31(8):1103-13.
8. Depresija i Parkinsonova bolest [Internet] 2017 [cited 29 June 2017]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/29330/Depresija-i-Parkinsonova-bolest.html>
9. Miletić M, Šklempe Kokići, Vuletić V, Radišić D. Povezanost depresije i fizičke aktivnosti

- kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću. *Psychotherapia Croatica* 2016;14 (Suppl. 1):156-60.
10. Zahodne L, Fernandez H. Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs & Aging* 2008;25(8):665-82.
 11. <http://www.parkinson.org/sites/default/files/fatigue-and-parkinsons.pdf> [Accessed 29 Jun. 2017].
 12. Muller T. Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration* [Internet].2012 [cited 3 July];(DOI: 10.1186/2047-9158-1-10):1-12. Available from <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-1-10>
 13. Suvremeni dijagnostički i terapijski pristup kroničnoj konstipaciji. [online] Available at: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10943/Suvremeni-dijagnosticki-i-terapijski-pristup-kronicnoj-konstipaciji.html#23417> [Accessed 29 Jun. 2017].
 14. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(3):399-406.
 15. <https://www.pdnmg.com/imagelib/pdf/nms-scale08.pdf>
 16. Telarović S, Mijatović D, Telarović I. Effects of various factors on sleep disorders and quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2015;115(4):615-21.