

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana Ječmenica

Neurorehabilitacija Parkinsonove bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis oznaka i kratica

PB – Parkinsonova bolest

Gpe- globus pallidus externus

Gpi- globus pallidus internus

STN- subtalamička jezgra

SNC- substancija *nigra pars compacta*

SNr- substancija *nigra pars reticularis*

MPTP- 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridin

MAO-B - monoaminooksidaza-B

MPP+ - 1-metil-4-fenilpiridin

SŽS- središnji živčani sustav

REM – engl. *rapid eye movement* – brzi pokreti očiju

CT - engl. *computed tomography* – računalna tomografija

MRI- engl. *magnetic resonance imaging* – magnetska rezonanca

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

PET - engl. *positron emission tomography* – pozitronsko emisijska tomografija

LBD – engl. *Lewy body dementia*–demencija s Lewy-jevimi tjeleščima

MSA- multisistemna atrofija

PSP- progresivna supranuklearna paraliza

CBD- kortikobazalna degeneracija

UPDRS- engl. *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

COMT - katehol-O-metil-transferaza

SSRI- inhibitori sekundarne pohrane serotonina

DBS – engl. *deep brain stimulation* – duboka mozgovna stimulacija

LSVT- engl. *Lee Silverman Voice Treatment*

AT- Alexander tehnika

NFB – engl. *neurofeedback*

EEG - engl. *electroencephalographic* - elektroencefalograf

Sadržaj

Popis oznaka i kratica.....	ii
Sažetak	iv
Summary	v
1. Uvod.....	1
2. Parkinsonova bolest.....	2
2.1 Epidemiologija Parkinsonove bolesti	3
2.2 Etiologija Parkinsonove bolesti	4
2.3 Patofiziologija Parkinsonove bolesti	5
2.4 Patohistologija i patogeneza Parkinsonove bolesti.....	7
2.5 Klinička slika Parkinsonove bolesti	8
2.5.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti	9
2.5.2 Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti	10
2.6 Dijagnoza Parkinsonove bolesti	12
2.7 Diferencijalna dijagnoza Parkinsonove bolesti	14
2.7.1 Esencijalni tremor	14
2.7.2 Willsonova bolest.....	14
2.7.3 Multisistemna atrofija	14
2.7.4 Kortikobazalna degeneracija i progresivna supranuklearna paraliza.....	14
2.7.5 Demecija s Lewyjevim tjelešcima.....	15
2.7.6 Normotenzivni hidrocefalus.....	15
2.7.7 Creutzfeld-Jakobova bolest.....	15
2.7.8 Lijekovima inducirani parkinsonizam.....	15
2.8 Određivanje učinkovitosti terapije i praćenje razvoja bolesti	16
2.9 Liječenje Parkinsonove bolesti.....	17
2.9.1 Medikamentno liječenje Parkinsonove bolesti.....	17

2.9.2	Nemedikamentno liječenje Parkinsonove bolesti	20
2.9.3	Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti.....	20
3.	Neurorehabilitacija Parkinsonove bolesti.....	22
3.1	Bobath terapija.....	23
3.1.1	Povijesni prikaz	23
3.1.2	Princip Bobath terapije.....	24
3.1.3	Rezultati	26
3.2	Vojta terapija	26
3.2.1	Povijesni prikaz	26
3.2.2	Principi Vojta terapije	26
3.2.3	Razlika Vojta terapije u odnosu na druge terapijske pristupe	29
3.3	Zrcalna terapija	29
3.3.1	Zrcalni neuroni	29
3.3.2	Principi zrcalne terapije.....	30
3.4	<i>Neurofeedback</i>	31
3.5	Terapija govora u Parkinsonovoj bolesti.....	32
3.5.1	Procjena glasa i govora	32
3.5.2	Lee- Silverman Voice Treatment (LSVT)	33
3.5.3	Alexander tehnika	34
3.6	Alternativne metode neurorehabilitacije	34
3.6.1	Joga.....	34
3.6.2	<i>Thai Chi</i>	35
3.6.3	Akupunktura.....	35
3.6.4	Muzikoterapija	36
3.6.5	Art terapija.....	36
3.7	Hod	37

3.8	Neurorehabilitacija uroloških poremećaja.....	37
3.9	Rehabilitacija kognitivnih poremećaja.....	37
3.10	Psihoterapija.....	38
3.11	Prehrana.....	38
3.12	Specifične prilagodbe doma.....	38
4.	Zaključak.....	39
5.	Zahvale.....	40
6.	Literatura.....	41
7.	Životopis.....	48

Sažetak

Naslov rada: Neurorehabilitacija Parkinsonove bolesti

Autor: Dijana Ječmenica

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, neurorehabilitacija, multidisciplinarnost, fizikalna terapija, Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)

Parkinsonova bolest jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti. Obzirom na progresivni tijek i brojne motoričke i nemotoričke simptome, ova bolest može u znatnoj mjeri utjecati na funkcionalni status, kvalitetu života i invaliditet osobe. U liječenju za oboljele od ove multisustavne bolesti, primarno uz neurologa, sudjeluje više specijalista i stručnjaka, kako medicinskog tako i nemedicinskog profila. Multidisciplinarni tim čine: neurolog, specijalizirana medicinska sestra (eng. *PD nurse*), fizijatar, fizikalni terapeut, psihijatar, psiholog, logoped, socijalni radnik, somnolog, dijetetičar, gastroenterolog, urolog, dermatolog te druge specijalnosti ovisno o potrebama samog pacijenta. Uz postojanje djelotvorne farmakološke terapije, iznimnu važnost ima sveobuhvatna neurorehabilitacija koja započinje od samog dijagnosticiranja bolesti, s ciljem prevencije i liječenja nastalih komplikacija, usporenja i zaustavljanja progresije simptoma te prilagodbe na novonastalo stanje. Ono što se nastoji potaknuti su kompenzacijski i redundancijski mehanizmi te neuroplasticitet. Neurorehabilitacija se provodi kroz razne programe fizikalne terapije, programe dijetoterapije, programe radne i okupacione terapije usmjerene na rješavanje motoričkog manjka i poremećaja hoda, posturalnog instabiliteta, poremećaja gutanja i funkcije sfinktera. Veliko značenje ima neurorehabilitacija glasa i govora uz primjenu specifičnih metoda govorne terapije, kao što je *Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)*. Rehabilitacija se provodi kroz individualni i grupni tretman sa ciljem osposobljavanja pacijenata za svakodnevni život. Od velike je važnosti i psihološka i psihijatrijska pomoć kod rješavanja kognitivnih poremećaja i depresije. Postoje i komplementarne tehnike (joga, *Thai Chi*, meditacija, akupunktura, terapijski ples, muzikoterapija, etc.) U neurorehabilitaciji važnu ulogu ima edukacija i podrška obitelji i osobe koje njeguju bolesnika, kao i prilagodba doma i radne sredine.

Summary

Title: Neurorehabilitation in Parkinson's disease

Author: Dijana Ječmenica

Keywords: Parkinson's disease, neurorehabilitation, multidisciplinary, physical therapy, Lee Silverman Voice Therapy (LSVT)

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases. Due to its progressive nature, as well as many motor and non-motor symptoms, this disease can significantly influence the functional status, quality of life and patient's disability. Patients with this multisystem disease are primarily treated by neurologist, as well as many other specialists with both medical and non-medical background. The multidisciplinary team consists of a neurologist, PD nurse, physiatrist, physical therapist, psychiatrist, psychologist, speech and language therapist, social worker, somnologist, dietitian, gastroenterologist, urologist, dermatologist and other specialists depending on the specific needs of each patient. Besides an efficient pharmacological therapy, a comprehensive neurorehabilitation plays an important role in treatment, aiming to prevent and treat incurred complications, to slow and stop the progression of symptoms, and to adapt to a new situation. It is intended to stimulate compensatory and redundancy mechanisms and neuroplasticity. Neurorehabilitation is conducted through a variety of physical therapy programs, dietotherapy programs, work and occupational therapies, intended to treat motor deficiency and problems with walking, postural instability, swallowing disorders and sphincter functions. Voice and speech neurorehabilitation, along with the use of specific speech therapy methods, for instance the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT), plays an important role. Rehabilitation is conducted through individual and group treatment with a view to enabling the patient function in his everyday life. Psychological and psychiatric help is of a significant importance in dealing with cognitive disorders and depression. Complementary techniques exist as well (yoga, Thai Chi, meditation, acupuncture, therapeutic dance, musical therapy, etc.). Education and family support or the support of the person taking care of a patient, as well as housing and work environment adaptations, play a significant role in neurorehabilitation.

1. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je sporoprogresivni neurodegenerativni poremećaj koji nastaje degeneracijom nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. Uz Alzheimerovu bolest, jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti. Termin PB podrazumijeva idiopatsku, primarnu bolest koja obuhvaća najveći broj bolesnika s parkinsonizmom.

Unatoč intenzivnim istraživanjima proteklih nekoliko desetljeća, uzrok PB nije u potpunosti razjašnjen te se smatra da je etiologija bolesti multifaktorska i da najvjerojatnije nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika.

Karakteristični simptomi PB su bradikinezija, mišićna rigidnost, tremor u mirovanju i nestabilnost pri održavanju položaja tijela, a nastaju kao posljedica manjka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga odgovornim za kontrolu pokreta. Prava revolucija je nastupila otkrićem manjka dopamina u bazalnim ganglijima i primjenom derivata dopamina levodope; idiopatska PB je tako postala prva neurodegenerativna bolest liječena supstitucijskom terapijom.

Uz navedene motoričke simptome, u PB se javljaju i nemotorički simptomi bolesti kao što su bolovi, osjetne smetnje, depresija, anksioznost, poremećaji spavanja, kognitivno oštećenje i autonomne disfunkcije (posturalna hipotenzija, urgencija mokrenja, osjećaj nedovoljnog pražnjenja mokraćnog mjehura, prekomjerno znojenje, opstipacija).

Obzirom na sam tijek bolesti i brojne motoričke i nemotoričke simptome, ova bolest može utjecati na funkcionalni status, invaliditet bolesnika i kvalitetu života. Potreban je multidisciplinarni pristup u liječenju za oboljele, te u timu uz neurologa sudjeluje više stručnjaka: fizijatar, fizioterapeut, psihijatar, psiholog, logoped, socijalni radnik, dijetetičar, somnolog, urolog, gastroenterolog, dermatolog. Uz medikamentnu terapiju, od velike je važnosti kompleksna neurorehabilitacija od samog dijagnosticiranja bolesti, usmjerena ka liječenju i prevenciji razvoja komplikacija, zaustavljanju ili usporenju progresije simptoma i adekvatnoj prilagodbi na novonastalo stanje (Telarović 2013).

2. Parkinsonova bolest

PB je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona supstancije nigre. Karakteristični simptomi za PB su ukočenost mišića zbog povišenog mišićnog tonusa (rigidnost), usporenost (bradikinezija) i blokiranje kretanja, gubitak posturalnih refleksa, akinetički tremor i fleksijsko držanje tijela. (Brinar et al. 2009).

Mnogo izvora kroz povijest upućuje da se zna za simptome PB. U tradicionalnom indijskom liječenju *Ayurvedi*, navedeno stanje je bilo poznato pod nazivom *Kampavata* (Trkanjec 2010). Pisano je bilo i u egipatskim papirusima, Bibliji i Galenovim zapisima (Garcia Ruiz 2010).

Bolest je dobila naziv po engleskom liječniku Jamesu Parkinsonu koji je 1817. godine prvi detaljno opisao simptome bolesti u svome djelu „*An Essay on the Shaking Palsy*“, nazivajući je drhtavom paralizom. Malo više od pola stoljeća nakon objave spomenutog rada, francuski neurolog Jean Martin Charcot je prepoznao važnost rada Jamesa Parkinsona, i nazvao bolest njemu u čast 1860. godine. Sedam godina kasnije predstavio je liječenje sa alkaloidom skopolaminom, antikolinergičkim lijekom. 1960. godine se počelo sa korištenjem levodope, a prve studije koje su objavile poboljšanje nakon oralnog uzimanja levodope objavljene su 1968. godine te je tako levodopa postao zlatni standard u liječenju PB (Trkanjec 2010).

Brojna su stanja koja klinički mogu imitirati PB. To je velika skupina sekundarnog parkinsonizma koji nastaje zbog vaskularnih oštećenja, djelovanja toksina, stanja nakon traume mozga, metaboličkih poremećaja, drugih neurodegenerativnih bolesti (Wilsonova bolest, Huntingtonova bolest), demencije-Alzheimerova bolest, demencija s Lewyjevim tjelešcima (LBD), tumori mozga, stanja nakon preboljelog encefalitisa. Simptome koji bi mogli upućivati na PB nalazimo i kod atipičnog parkinsonizma koji uključuje progresivnu supranuklearnu paralizu (PSP), kortikobazalnu degeneraciju (CBD) i multisustavnu atrofiju (MSA) (Stamelou, Bhatia 2015).

Dijagnostika PB se još uvijek temelji na anamnezi i kliničkom pregledu. Velik doprinos daju u dijagnostici i moderne radiološke tehnike, ali u prvom redu da bi se isključile druge diferencijalno dijagnostičke mogućnosti. Zasižno veseli činjenica da se u zadnjih pedeset godina bilježi veliki pomak u ovom području, te mnoge studije izvještavaju o značajnim pomacima u otkrivanju etiologije, patogeneze, genetike, i prije svega što boljeg pristupa u liječenju PB kroz multidisciplinarni pristup kako bi se što više usporila progresija bolesti, spriječile komplikacije i u konačnici poboljšala kvaliteta života bolesnika.

2.1 Epidemiologija Parkinsonove bolesti

PB je, uz Alzheimerovu bolest, jedna od najučestalijih neurodegenerativnih poremećaja u svijetu. Pojavljuje se u svim etničkim skupinama, u oba spola, no veća je prevalencija u osoba muškog spola te su muškarci pogođeni dva puta više nego žene. Prevalencija raste sa dobi i zahvaća 1% populacije starije od 60 godina (Perić, Telarović 2012).

Simptomi se obično počinju prvi put pojavljivati u dobi između 50. i 65. godine, no bolest se može javiti i u ranijoj životnoj dobi. Procjenjuje se da 5-10% od ukupnog broja oboli prije 30. godine života. U svijetu boluje oko 7-10 milijuna ljudi od PB. U Europi i SAD-u se godišnje bilježi prosječno 60 000 do 100 000 novooboljelih (Relja, 2004).

Prema epidemiološkim podacima u Republici Hrvatskoj objavljenih na dan obilježavanja Svjetskog dana PB broj registriranih iznosi između 10 000 i 12 000 (Ministarstvo zdravlja 2012).

Bolest se može javiti u djetinjstvu ili adolescenciji, iako rijetko, kao takozvani juvenilni parkinsonizam (Bene et al. 2009).

Kako se životni vijek produljuje, tako očekujemo da će rasti i broj registriranih bolesnika od PB. Stoga, treba raditi što više na edukaciji liječnika kako bi što ranije prepoznali znakove bolesti i što uspješnije liječili.

2.2 Etiologija Parkinsonove bolesti

Unatoč ogromnom napretku u posljednjih pola stoljeća na području neurodegenerativnih bolesti, sama etiologija PB nije u potpunosti razjašnjena.

Danas se smatra da u samom nastanku bolesti sudjeluje više čimbenika, te da se najvjerojatnije radi o interakciji genskih i okolišnih čimbenika (Perić, Telarović 2012).

PB se najčešće javlja sporadično, a rijetko nasljedno. Temelj te hipoteze je činjenica da 20% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu PB u prvom koljenu, no neke su studije pokazale da su genski čimbenici najviše ključni u ranom obliku PB, kada simptomi bolesti nastupaju prije 50.godine života (Tanner et al. 1999).

Proučavanje obitelji s pozitivnom obiteljskom anamnezom otkriva pet gena (SNCA, PARK2, PARK7, PINK 1 i LRRK2) za koje se smatra da su povezani s PB. Navedene mutacije gena se vide i u nekim sporadičnim oblicima juvenilnog parkinsonizma (Trinh, Farrer 2013).

U istraživanju na monozigotnim blizancima je utvrđeno da incidencija nije 100%-tna. To upućuje na međudjelovanje mutacije gena i okoliša, a velika se uloga pripisuje produkciji slobodnih radikala, zatim modifikacijama koje uzrokuju mitohondrijsku disfunkciju, a sve to pospješuje nedostatak normalne stanične aktivnosti što se javlja i sa starenjem organizma te je neizbježno (Rodriguez et al. 2014). Oksidativni stres smatra se zajedničkim mehanizmom koji vodi do stanične disfunkcije, i do stanične smrti, a nastaje kao posljedica sve veće produkcije slobodnih radikala, a sve manjeg djelovanja antioksidativnih protektivnih mehanizama (Blesa et al. 2015). Navedene spoznaje potiču za otkrivanjem potencijalnih lijekova koji bi odgodili neurodegenerativni proces, koji bi svojim neuroprotektivnim učinkom blokirali patološke procese koji vode do mitohondrijske disfunkcije, a za to su potrebni pouzdani podaci.

Provodi se više studija, no još nema jednoglasnih stavova, kako i u kojoj mjeri utječe život na selu, bavljenje poljoprivredom, konzumiranje bunarske vode, zelenog čaja i kave, korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotika, reguliranje tjelesne težine i bavljenje tjelovježbom na nastanak PB (Perić, Telarović 2012). Vjerojatnost veze između nastanka PB i pesticida i pušenja je dokazana. U jednom istraživanju provedenom u Danskoj, godine konzumiranja cigareta su se pokazale značajnijim čimbenikom od veze idiopatskog parkinsonizma i konzumiranja cigareta (Kenborg et al. 2015).

2.3 Patofiziologija Parkinsonove bolesti

U PB patološki proces započinje u bazalnim ganglijama koji čine ekstrapiramidni sustav. Njihova glavna funkcija je kontrola i regulacija aktivnosti motornog i premotornog korteksa kako bi se voljni pokreti mogli glatko izvesti. Uključeni su i u druge procese kao što su proceduralno učenje, rutinske navike i kretnje, pokreti očiju, kognitivne funkcije i emocije.

Bazalni gangliji uključuju strijatum (*nucleus caudatus i putamen*), *globus pallidus externus* (GPe) i *globus pallidus internus* (GPi), subtalamičku jezgru (STN), supstanciju nigru (*pars compacta* SNc i *pars reticulata* SNr), *nucleus accumbens* te intralaminarne jezgre talamusa (Bergman, Deuschl 2002).

Normalno ekscitacijski glutaminički kortikostrijatalni sustav polazi iz korteksa u *nucleus caudatus i putamen* (strijatum). Dopaminergički nigrostrijatalni sustav polazi iz SNc i završava u strijatumu (ekscitatorne projekcije na strijatalnim neuronima s D1 receptorima, a inhibitorne projekcije na neuronima s D2 receptorima). Razlikuju se direktni i indirektni neuronski put iz strijatuma. Direktni put počinje od neurona sa D1 receptorima i šalje inhibitorne gabaergetske projekcije u ventroanteriornu i ventrolateralnu talamičku jezgru. Talamičke jezgre šalju ekscitatorne glutamatergetske projekcije do korteksa.

Indirektni put ide iz strijatuma od neurona sa D2 receptorima i šalje inhibitorne gabaergetske i enkefalinergetske projekcije u GPe. GPe ima recipročne ekscitatorno/inhibitorne – glutamatergetske/gabaergetske veze sa STN, no većinom se radi o inhibitornim vezama. STN šalje ekscitatorne glutamatergetske projekcije u GPi i SNr, odakle polaze opisani putovi prema talamusu (Obeso et al. 2008).

Samim propadanjem dopaminergičkih neurona u SNc dolazi do smanjenja dopaminergičkih impulsa iz SNc u strijatum što dovodi do povećanja aktivnosti ranije spomenutog indirektnog puta i smanjenja aktivnosti direktnog puta. Povećana inhibitorna aktivnost GPi i SNr dovodi do pojačane inhibicije ventroanteriorne i ventrolateralne jezgre talamusa što posljedično rezultira smanjenjem ekscitatorne stimulacije korteksa. Smatra se da je upravo ovo posljednje smanjenje ekscitatorne aktivnosti odgovorno za bradikineziju i još neke motoričke simptome u bolesnika s PB-om.

Dakle, sve upućuje da upravo nedostatak ravnoteže sustava dovodi do PB. Gubitkom dopamina direktni put je manje sposoban funkcionirati i započeti kretnje, a indirektni je put prekomjerno aktivan rezultirajući time prevelikom blokadom kretnji.

Bilo je revolucionarno otkriće 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), jednog od sastojaka koji se dodavao pri izradi sintetskog heroina (Langston et al. 1984). MPTP kao primarno netoksični spoj, zbog svog svojstva lipofilnosti prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak, gdje njegovim posredstvom od enzima monoaminooksidaze-B (MAO-B) nastaje toksični kation 1-metil-4-fenilpiridin (MPP+) koji uništava dopaminergičke neurone u SN ometanjem funkcije respiratornog lanca, što dovodi do stanične smrti i nakupljanja slobodnih radikala. Prvi put je to otkriveno 1976. godine u Marylandu, nakon što je Barry Kidston, sintetizirao drogu i sebi je ubrizgao. U svega tri dana razvio je simptome parkinsonizma- rigor, tremor i bradikineziju. Bio je liječen levodopom, no okončao je svoj život predoziranje kokainom. Nalaz obdukcije je pokazao uništene dopaminske neurone u SN. Pokusi na majmunima su pokazali da injektiranje MPTP-a uzrokuje simptome parkinsonizma i promjene na mozgu kakve se nalaze kod obdukcijских nalaza bolesnika s PB-om (Perić, Telarović 2012).

2.4 Patohistologija i patogeneza Parkinsonove bolesti

Karakteristični neuropatološki nalaz osoba koje boluju od PB je prisutnost Lewjevih tjelešaca. Radi se o koncentričnim citoplazmatskim inkluzijama koje su sastavljene pretežno od proteina alfa-sinukleina smještene u neuronima. Uz protein alfa sinuklein sadrže i fosforilirane neurofilamente, ubikvitin, fosfolipide i druge citoskeletne komponente. Mogu se naći u stanicama bazalnih ganglija, kralježnične moždine i simpatičkih ganglija. Za razliku od idiopatskog parkinsonizma, u sekundarnim oblicima parkinsonizma ih nećemo pronaći (Brinar et al. 2009).

Bolest je klinički manifestna kad postoji gubitak 60-80% dopaminergičkih neurona STN.

Braak i suradnici (Braak et al. 2004) su u svojoj studiji opovrgnuli ranije ideje da se u PB radi isključivo o propadanju dopaminergičkih neurona STN. Njihova je studija pokazala da se radi o multisustavnoj degeneraciji u kojoj se tijekom bolesti može pratiti kroz šest stupnjeva. U prvom stupnju dolazi do formiranja Lewyjevih tjelešaca i propadanja neurona u jezgri olfaktornog bulbosa, stoga poremećaj ovih struktura uzrokuje pojavu hiposmije što se smatra premonitornim simptomom PB. U drugom stupnju bolesti promjene se vide u lokusu ceruleusu, meduli oblongati i ponsu. Neurodegeneracija se u trećem i četvrtom stupnju širi u STN, pedunkulopontinu jezgru, dorzalne rafe jezgre i hipotalamus. To je ujedno i simptomatska faza bolesti te bolesnik tada već ima razvijenu kliničku sliku. Peti i šesti stupanj zahvaćaju neokrotikalne regije mozga te u tom stadiju bolesnici mogu razviti demenciju. Dvije godine kasnije, u studiji Braaka i Woltersa (Wolters, Braak 2006), potvrđeno je da je bolest klinički manifestna motoričkim simptomima u trećem stupnju bolesti. Samom progresijom bolesti na više regije središnjeg živčanog sustava (SŽS) dolazi i do disfunkcije i drugih neurotransmiterskih sustava- acetilkolinskog, noradrenalinskog i serotoninskog sustava. Sama progresija na spomenute sustave rezultira nemotoričkim simptomima, koji uvelike narušavaju funkcioniranje i kvalitetu života bolesnika te ću u ovom radu prikazati studije o prevenciji i liječenju komplikacija koje mogu nastupiti.

2.5 Klinička slika Parkinsonove bolesti

Parkinsonizam je klinički sindrom koji se odnosi na skup motoričkih simptoma i znakova: **bradikinezije, tremora, rigidnosti i posturalne nestabilnosti**. Uz bradikineziju, moraju biti prisutna još dva simptoma kako bi se postavila dijagnoza bolesti. U idiopatskom obliku parkinsonizma simptomi se javljaju postupno i podmuklo u 50 do 80% slučajeva (Babić, Mahović 2008).

PB se klinički manifestira u tri osnovna tipa:

Tip A - Tremor dominantni tip - blaži oblik, karakteriziran tremorom u mirovanju i drugim simptomima ograničenim na jednu stranu tijela. Ujedno, to je tip s najboljom prognozom - bolesnici dobro odgovaraju na liječenje dopaminomimeticima.

Tip B - Akinetičko-rigidni tip – teži oblik PB, praćen rigidnošću mišićne mase i osiromašenjem kretanja, problemima hoda i posturalnom nestabilnošću jače izražene. Bolesnici pokazuju dobar odgovor na farmakološko liječenje otprilike do osam godina, nakon čega učinak jenjava.

Tip C – Mješoviti tip – Prisutna je akineza, rigidnost i tremor. U ovom su tipu sva tri simptoma podjednako zastupljena.

Može proći nekoliko mjeseci pa i godina do nastupa prvih simptoma. Danas se premonitornim simptomima smatraju hiposmija i poremećaji sna, jer upravo u presimptomatskoj fazi bolesti dolazi u za to odgovornim regijama do pojave inkluzijskih tjelešaca. Početak simptoma je obično asimetričan, dakle zahvaćena je jedna strana tijela, vrlo često jedan ud i to najčešće ruka. Najčešće se u ranim fazama bolesti vidi asimetričan tremor u mirovanju, no otprilike 20% bolesnika će kao prvi simptom PB navesti određene nespretnosti ruke u svakodnevnim aktivnostima. Progresijom bolesti od jednog uda biva zahvaćen i drugi ud, a s vremenom i druga polovica tijela.

Od ostalih simptoma može se javiti trzanje zatvorenih očnih vjeđa (blefaroklonus), a ponekad i nevoljno zatvaranje očiju (blefarospazam). Jedan od karakterističnih znakova bolesti je izostanak habituacije glabelarnog refleksa. Može se vrlo jednostavno ispitati ponavljanjem blagog udara po čelu, nakon kojeg kontinuirano zaostaje treptanje vjeđa (Brinar et al. 2009).

Osim navedenih i tipičnih za PB motoričkih simptoma, postoje u velikog postotka bolesnika i „**ne-motorički**“ simptomi bolesti.

2.5.1 Motorički simptomi Parkinsonove bolesti

Tipični motorički simptomi PB uključuju, dakle, akinetički tremor, bradikineziju, rigidnost te posturalnu nestabilnost.

2.5.1.1 Akinetički tremor

Tremor je simptom koji je najviše uočljiv, što se vidi još od Jamesa Parkinsona koji je opisao bolest kao „*Shaking Palsy*“ (drhtava agitacija, paraliza). Akinetički tremor ima frekvenciju od 4 do 8 Hz. Tipična je pojava tremora u mirovanju, pri emocionalnom stresu i umoru, a smanjena u izvođenju kretanja te potpuno odsutna u snu. U početku bolesti obično zahvaća jednu ruku, a tipičan je tremor koji zahvaća prste i šake te podsjeća na „*valjanje pilula*“ ili „*brojanje novca*“ (nekada su ljekarnici rukama izrađivali pilule pa otuda naziv). Može još zahvatiti i noge (alternirajuće kretanje fleksije i ekstenzije), no mogu biti zahvaćeni i jezik, čeljust, čelo i kapci.

2.5.1.2 Bradikinezija (akineza ili hipokineza)

To je simptom koji najviše utječe na kvalitetu života osoba sa PB jer zahvaća izvođenje uobičajenih, svakodnevnih pokreta, na što zdravi ljudi ne pridaju toliku pozornost. Akineza je karakterizirana teškoćom u započinjanju pokreta, a bradikinezija je karakterizirana sporošću u izvođenju uobičajenih voljnih pokreta poput hodanja, stajanja, hranjenja, pisanja i govora (spori pokreti). Hipokineza je osiromašenje kretanja. Crte bolesnikova lica su mekane, izraz lica je fiksiran sa malo mimike te se ne nazire emotivni izražaj, te se često navodi izraz – lice poput maske, a usne su poluotvorene. Opisano je da čak 40-80% bolesnika ima problema sa govorom, od monofonije, hipofonije, slabije artikulacije, dizartrije; što sve vodi do teškoća u komunikaciji (Bauer et al. 2011). Rukopis je izmijenjen, slova su u početku velika, a onda postaju sve manja i jedva čitljiva (mikrografija). Bolesnici s vremenom imaju sve više teškoća u izvođenju finih pokreta kod oblačenja (zakopčavanja gumba), hranjenja (rezanja hrane u tanjuru, prinošenje žlice ustima) te kod održavanja osobne higijene (pranje zubi, umivanje, brijanje, itd.) Također su prisutne poteškoće pri ustajanju iz sjedećeg u stojeći položaj, hod sitnijim koracima, ponekad uz sve brže kretanje, ali sve sitnijim koracima-festiacija (Brinar et al. 2009).

2.5.1.3 Mišićna rigidnost

Rigidnost je povišen tonus mišića koji se očituje povećanim otporom u izvođenju pasivnih kretnji tijekom cijelog opsega pokreta (prekomjerno i kontinuirano stezanje mišića), za razliku od spasticiteta-povećanog tonusa kao posljedice piramidnog sustava kad je tonus povišen na početku pokreta, a zatim naglo popušta (poput „*džepnog nožića*“). Poremećaj tonusa je odgovoran za fleksijski stav tijela. Može biti prisutna pojava, takozvana „*rigidnost zupčanika*“, koja nastaje kad je na povišen tonus mišića superponiran tremor te se lako klinički prepoznaje i detektira. Ukoliko nema tremora, rigidnost se komparira s tzv. „*fenomenom savijanja olovne cijevi*“.

2.5.1.4 Posturalna nestabilnost

Pod posturalnom kontrolom podrazumevamo orijentaciju i balans. Orijehtacija je podešavanje glave i tijela na uspravan položaj, a balans je sposobnost da se održi centar gravitacije u odnosu na osnovu oslonca. Posturalna kontrola se postiže centralnom komandom prema donjem motornom neuronu (Song et al. 2012). Kod bolesnika sa PB se posturalna nestabilnost odnosi na nestabilnost u stojećem položaju; hod je nesiguran, bolesnik hoda sitnim koracima često vukući noge po podu te se bolesniku čini da su se cipele „zalijepile“ za pod. Zbog navedenog poremećaja bolesnici su skloniji padovima (Lindholm et al. 2014).

2.5.2 Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Nemotorički simptomi se mogu javiti puno prije motoričkih, godinama čak i desetljećima prije motoričkih (Savica et al. 2010). U današnjem liječenju PB predstavljaju veliki, čak i glavni izazov (Hely et al. 2005). Brojni su, te ih možemo podijeliti u četiri velike skupine: psihijatrijski poremećaji (anksioznost, panika, depresija), poremećaji sna i spavanja, kognitivni simptomi (demencija) i disfunkcija autonomnog živčanog sustava (pojačano lučenje žlijezda lojnica-seboreja, pojačana salivacija-sijaloreja, opstipacija, oklijevanje kod pražnjenja mokraćnog mjehura, erektilna disfunkcija kod muškaraca, ortostatska hipotenzija. Upravo nemotorički simptomi najviše sudjeluju u invalidnosti bolesnika i narušavanju kvalitete života. Depresija danas pogađa otprilike 50% pacijenata s PB, što dakako izaziva veliku zabrinutost i traži medicinsku intervenciju (Dobkin et al. 2014). Kasnijim tijekom bolesti javljaju se kognitivni poremećaji, a u progresivnom stadiju bolesti i demencija. Nakon depresije, po učestalosti slijedi konstipacija koja pogađa otprilike 35% bolesnika, zatim neobjašnjiva bol kod 29% bolesnika i poremećaji sna i spavanja 23% (Relja 2013).

2.5.2.1 Psihijatrijski poremećaji

Iz ove skupine poremećaja najčešće se javlja depresija što je potvrđeno u jednoj studiji i od strane psihijatra, čiji je cilj bio utvrditi učestalost i stupanj depresije u bolesnika sa PB (Telarović et al. 2011). Depresija je karakterizirana osjećajem krivnje, nedostatkom samopouzdanja, tugom i žaljenjem (Weintraub et al. 2003.). Od ostalih simptoma prisutni su anksioznost, osjećaji straha i panike, apatija, halucinacije i demencija. Sve to uvelike otežava i obiteljske odnose i zadatke njegovatelja. Narušena je funkcija serotoninergičkog sustava, što je vjerojatno biokemijska podloga za nastanak i paničnih ataka i anksioznosti (Shiba et al. 2000).

2.5.2.2 Kognitivni poremećaji

Kognitivni poremećaji inicijalno se očituju kao oštećenje egzekutivnih funkcija, vizuospacijalni deficit i smanjena pažnja. Vrlo rano se javljaju problemi u izvršavanju kompleksnih radnji, poteškoće u apstraktnom mišljenju, odlučivanju i rješavanju problema. Demencija je danas vodeći javnozdravstveni problem, te se javlja i u nemalog broja pacijenata sa PB. U porastu je njeno prepoznavanje u pacijenata sa PB, te je u jednoj studiji došlo se do podatka da se postotak kreće prema 40% bolesnika koji pati od demencije, te su u dvije trećine slučaja češće pogođene ženske osobe koje boluju od idiopatskog parkinsonizma (Sinanović et al. 2015).

2.5.2.3 Poremećaji sna i spavanja

Poremećaji spavanja često nastaju zbog loše higijene spavanja, odnosno loših navika u općoj populaciji.

Poremećaji spavanja mogu se javiti na samom početku bolesti u nekih bolesnika. Radi se o vrlo čestom simptomu koji zahvaća od 60 do 90% bolesnika. Pospanost tijekom dana i često drijemanje su česti. Nesanicu mogu uzrokovati bradikinezija i rigiditet mišićne mase, tremor te nevoljni pokreti udova, ali i fragmentirano spavanje kao posljedica nikturije te otežanog okretanja u krevetu. U mnogih bolesnika prisutan je sindrom nemirnih nogu, apneja sindrom i poremećaj REM (engl. *rapid eye movement*) spavanja i prije početka motoričkih simptoma PB (Alatriste-Booth et al. 2015).

2.5.2.4 Disfunkcija autonomnog živčanog sustava

U ovu grupu spada ortostatska hipotenzija, koja se javlja kao posljedica terapije levodopom, ali i primarno u sklopu autonomnih poremećaja. Recentne studije su pokazale da je u vezi sa učestalim padovima kod bolesnika. U istraživanjima je nađeno da sa pojačanim izlučivanjem žlijezda slinovnica, ima probleme oko 64% bolesnika sa PB, a kod velikog broja je prisutna pojačana aktivnost žlijezda lojnica. U radu O'Sullivan (O'Sullivan et al. 2008), urinarna disfunkcija se prezentira u 16.5% bolesnika od ukupnog broja nemotoričkih simptoma, a simptomi koreliraju sa brojem propalih dopaminergičkih neurona. Ranije je postotak bio i veći, no suvremenijim metodama liječenja bilježi se poboljšanje. Kod muškaraca može biti prisutna erektilna disfunkcija, a u jednom istraživanju pokušalo se sa davanjem sildanefila, no rezultati o učinkovitosti i sigurnosti su manjkavi. Gastrointestinalni simptomi su jako uočljivi u bolesnika s PB, i prevladavaju konstipacija i disfagija, često kao premonitorni simptomi bolesti (Modugno et al. 2013).

2.6 Dijagnoza Parkinsonove bolesti

U velikoj većini slučajeva iskusni neurolog može prepoznati potencijalnog bolesnika s PB već samim ulaskom bolesnika u ordinaciju. Temelj dijagnoze danas je još uvijek klinički pregled, jer nema još adekvatnog testa kojim bismo je potvrdili, osim u genskom testiranju i procjeni genskog rizika u malog broja slučajeva.

Prvi korak u dijagnosticiranju PB je pažljivo uzimanje anamnestičkih podataka o premonitornim simptomima- poremećaju osjeta njuha, poremećaja spavanja i konstipaciji, zatim o načinu života, ekspaniranosti toksinima iz okoliša.

Potom slijedi detaljan klinički neurološki pregled, s naglaskom na detekciju tipičnog akinetičkog tremora u mirovanju i bradikinezije i/ili rigora. Ako je prisutan asimetričan nalaz navedenih simptoma, to je onda patognomoničan znak za PB i diferencira bolest od sličnih stanja.

Dijagnozu možemo postaviti ako su uz sve to prisutna dva od slijedeća tri tipična znaka: dobar odgovor na lijek levodopu, levodopom inducirani nevoljni pokreti, takozvani diskinezije i asimetričan početak simptoma (Brinar et al. 2009).

Od radioloških metoda, gdje god je to moguće, valja posegnuti za pretragama poput komjutorizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije mozga (MRI). CT pretragom se traže depoziti kalcija karakteristični za neke druge bolesti. Strukturna MRI omogućuje dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike intrakranijalnih struktura koristeći visoko magnetsko polje za pobuđivanje atoma vodika u molekuli vode. Kod PB ova tehnika se upotrebljava za ispitivanje različitih struktura koje su poznate u patologiji PB u nadi da će se pokazati vrijednim za diferencijalnu dijagnozu (Massano et al. 2008).

Volumetrijska magnetna rezonanca koristi principe kao i MRI mjerenje veličine trodimenzionalnih volumena tkiva. Tehnika se upotrebljava za ispitivanje veličina različitih struktura obuhvaćenih patološkim promjenama PB.

Suvremene slikovne molekularne metode koje nisu dio rutinske obrade služe za ranu dijagnozu u cilju dodatnog sprečavanja oštećivanja neurona i za praćenje terapijske učinkovitosti liječenja.

Kod specifične jednofotonske emisijske računalne tomografije (SPECT) može se razlikovati parkinsonizam i neparkinsonizam - DATSCAN, posebice esencijalni tremor koji se katkad zamjenjuje sa tremorom u mirovanju. Radioaktivni izotopi koji emitiraju gama zrake se usmjeravaju na molekule interesa, a dani su osobi s PB intravenskom injekcijom. Najčešće se upotrebljavaju derivati kokaina te označavaju ponovni unos presinaptičkog dopamina i tako se presinaptički neuroni vide u dvodimenzionalnim slikama. Normalan je unos kaudate i putamena prisutan kod osoba sa esencijalnim tremorom, neuroleptički izazvanim parkinsonizmom i psihogenim parkinsonizmom, ali smanjen je kod osoba sa PB, LBD, MSA i PSP.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) se rabi u utvrđivanju stupnja oštećenja neurona u područjima STN i bazalnih ganglija. Kod PET radioaktivni izotop koji emitira pozitrone se usmjerava na molekule interesa, što se u tijelo unosi intravenskom injekcijom. Najčešće korišten izotop je 18fluorin, koji se spaja sa dopom ili deoksiglukozom. 18F-fluorodopa preuzimaju presinaptički dopaminergički neuroni strijatuma. Pretraga je pristupna, no ne koristi se baš zbog skupoće i zahtjevnosti i nije prisutna u svim bolničkim centrima (Massano, Bhatia 2012).

Ostali dijagnostički alati su još transkranijalni ultrazvuk, ispitivanje deficita njuha i prisutnost oligometričnog alfa-sinukleina u krvi bolesnika.

2.7 Diferencijalna dijagnoza Parkinsonove bolesti

U diferencijalnoj dijagnozi valja razlikovati idiopatski parkinsonizam od atipičnih oblika parkinsonizma, što je napose vrlo teško u prvim godinama. Pokazalo se da je za oko 25% bolesnika s postavljenom dijagnozom PB, naknadno bio utvrđen drugi uzrok parkinsonizma. Općenito, uzroke parkinsonizma možemo podijeliti na primarne (idiopatski PB i juvenilni oblik), sekundarni (stečeni, simptomatski) i na druge neurodegenerativne bolesti uključujući i parkinson-plus sindrome.

2.7.1 Esencijalni tremor

Esencijalni tremor može činiti teškoće u diferencijalnom dijagnosticiranju bolesti. Razlikovanje omogućuje pozitivna obiteljska anamneza, ranija pojavnost-oko 15. godine života, izostanak drugih simptoma parkinsonizma. Simptomi tremora nestaju primjenom alkohola. Tremor glave se pojavljuje u esencijalnom tremoru, za razliku od tremora usana i brade što je karakteristično za parkinsonizam. Ponekad se može samo razlučiti DAT-SCAN-om (Schwingenschuh et al. 2010).

2.7.2 Willsonova bolest

Willsonova bolest se susreće kod mlađih dobnih skupina, može uzrokovati simptome parkinsonizma, no tremor je netipičnih akinetičkih karakteristika. U serumu bolesnika nađu se snižene vrijednosti bakra, a u urinu povišene vrijednosti. Do konačne dijagnoze dovodi prisutnost Kayser-Fleischerovog prstena u korneji oka te molekularno genetičko testiranje.

2.7.3 Multisistemna atrofija

MSA sa izraženim simptomima parkinsonizma može sličiti PB-u. Simptomi se obično javljaju u šestom i sedmom desetljeću života. Bolesnici obično imaju disfunkciju autonomnog živčanog sustava (ortostatska hipotenzija, mokrenje) i cerebelarne simptome. Uz to javljaju se dizartrijska i disfonija, antekolis. MRI pomaže u dijagnosticiranju, gdje se vide cerebelarna i pontina atrofija (Massano et al. 2008).

2.7.4 Kortikobazalna degeneracija i progresivna supranuklearna paraliza

CBD je karakterizirana simptomima parkinsonizma, unilateralnim distoničkim držanjem ruke, kortikalnim osjetnim simptomima. Apraksijom i dizartrijom, mioklonizmima, demencijom, akatizijom i sindromom "nemirnih nogu".

PSP uključuje simptome parkinsonizma, paralizu vertikalnih pokreta bulbusa, rani gubitak posturalnih refleksa, rigidnost aksijalnih mišića i mišića vrata sa retrokolisom, pseudobulbarni afekt, rana pojava disfagije i disartrije, simptome oštećenja frontalnog režnja, govor poput robota. U liječenju levodopa nema učinka (Brinar et al. 2009).

2.7.5 Demencija s Lewyjevim tjelešcima

Demencija prethodi simptomima parkinsonizma. Bolesnici imaju prisutno kognitivno oštećenje, vidne halucinacije, poremećaje u REM fazi spavanja. Može biti prisutan mioklonus. Djelomičan je odgovor na levodopu.

2.7.6 Normotenzivni hidrocefalus

Tegobe su kod ove bolesti vezane uz donje udove, te se očituju hodom sitnim koracima i gubitkom posturalnih refleksa. Bolest se potvrđuje CT-om, gdje se vidi povećanje ventrikularnog sustava. Liječenje se provodi derivacijom likvora.

2.7.7 Creutzfeld-Jakobova bolest

Također se može očitovati simptomima parkinsonizma. Dijagnoza se potvrđuje nalazom EEG-a s pojavom trifazičnih kompleksa, postupnim razvojem demencije i mioklonizama, ispadima piramidnog sustava uz ataksiju.

2.7.8 Lijekovima inducirani parkinsonizam

Simptomi parkinsonizma se prezentiraju simetrično. Mogu biti prisutne i diskinezija, distonija ili akatizija, posebice kad je bio uzet lijek iz skupine antipsihotika. Simptomi obično nestanu nakon nekoliko mjeseci od uzimavanja lijekova koji su izazvali simptome.

2.8 Određivanje učinkovitosti terapije i praćenje razvoja bolesti

Jedinstvena ocjenska ljestvica za PB (engl. *Unified Parkinson Disease Rating Scale-UPDRS*) sastoji se od:

I. liječničke procjene mentalne aktivnosti, raspoloženja i ponašanja bolesnika

II. bolesnikove samoprocjene sposobnosti izvršavanja svakodnevnih aktivnosti koje uključuju govor, gutanje, pisanje, sposobnost rezanja hrane, održavanje higijene, oblačenje, učestalost sijaloreje i padova, okretanje u krevetu i hodanje

III. procjene motoričkih simptoma koju obavlja liječnik specijalist. Procjenjuje se bolesnikov govor, tremor u mirovanju, izraz lica, akcijski i posturalni tremor ruku, rigidnost, pokreti ruku, okretnost u pokretima nogu, lakoća ustajanja sa stolice, držanje, održavanje ravnoteže pri stajanju, hod i bradikinezija. Svaka navedena stavka se ocjenjuje na skali od 0 do 4 gdje 0 označava normalnu izvedbu, a 4 teško narušenu izvedbu.

IV. Učinak i komplikacije terapije

Danas se pri ocjenjivanju motoričke sposobnosti bolesnika s PB najviše koristi modificirana **Hoehn-Yahrova ljestvica** za procjenu stadija bolesti.

Odlikuje je jednostavnost i lakoća upotrebe. Sa višim stadijem bolesti, sve je više narušenija kvaliteta života bolesnika (Goetz et al. 2004).

Klinički stadiji PB

0 – nema znakova bolesti

1 – jednostrana bolest

1.5 – jednostrana bolest sa zahvaćenjem osi tijela

2 – obostrana bolest, bez oštećenja ravnoteže

2.5 – blaga obostrana bolest, s popravkom na testu povlačenja

3 – blaga do umjerena obostrana bolest; treba pomoć da se spriječi pad na testu povlačenja; fizički/tjelesno neovisan

4 – teška onesposobljenost, još može hodati ili stajati bez pomoći

5 – vezan za invalidska kolica ili krevet ukoliko nema pomoć

2.9 Liječenje Parkinsonove bolesti

Liječenje PB je simptomatsko, usmjereno na kontrolu motoričkog deficita i na poboljšanje kvalitete života. PB se sporo razvija kroz dugi niz godina i faze brzog napredovanja bolesti mogu se izmjenjivati s fazama sporog napredovanja bolesti. U većini slučajeva u roku od 7 do 10 godina razvije se neki oblik invalidnosti, a katkad je ta invalidnost u blagom obliku prisutna dulje od 20 godina. PB nije smrtonosna bolest, i danas je zbog postojanja odgovarajuće terapije očekivano trajanje života osoba s PB-om gotovo jednako očekivanom trajanju života ostalog dijela populacije.

Svakom bolesniku valja pristupiti individualno, ovisno o dobi bolesnika i stadiju bolesti.

Budući da se radi o bolesti koja pogađa brojne sustave, potreban je i multidisciplinarni pristup (Telarović, 2013). Uz medikamentno (farmakološko) i neurokirurško liječenje, od iznimne je važnosti kompleksna **neurorehabilitacija** s kojom valja početi već od samog dijagnosticiranja bolesti kako bismo prevenirali i ublažili komplikacije koje mogu nastupiti i potaknuli kompenzacijske i redundancijske mehanizme te neuroplasticitet.

2.9.1 Medikamentno liječenje Parkinsonove bolesti

Terapija lijekovima može biti simptomatska i neuroprotektivna. Farmakoterapijom se ne otklanja uzrok bolesti, već se pomaže u kontroli simptoma i usporava daljnja progresija bolesti.

U liječenju PB primjenjuju se slijedeći lijekovi:

- dopaminski prekursor (levodopa)
- antikolinergici (biperiden, triheksifenidil) – ovi lijekovi su praktički opsolentni zbog brojnih nupojava
- agonisti dopaminergičkih receptora (ergotski derivat bromokriptin i neergotski derivati pramipeksol, ropinirol i rotigotin)
- inhibitori MAO-B (selegilin i rasagilin)

- inhibitori enzima katehol-O-metil-transferaze (COMT enzima) - entakapon
- amantadin

Neuroprotektivnim liječenjem uz pomoć MAO-B inhibitora i agonista dopaminergičkih receptora koji se ponašaju na način da "hvataju" slobodne radikale, smanjuje se oksidativni stres čije se povećanje nalazi u ranijim fazama bolesti.

Opća načela terapije:

I. Liječenje započinje levodopom kod bolesnika starijih od 65 godina, a kod mlađih agonistima dopaminergičkih receptora

II. Liječenje obično počinje jednim lijekom, a u kasnijim stadijima uzimaju se različite kombinacije antiparkinsonika.

III. Ukoliko bolesnik ne reagira na lijek iz jedne skupine, tada mora biti zamijenjen lijekom iz druge skupine.

IV. Terapiju valja započeti niskim dozama lijekova, a zatim se titrira prema odgovoru bolesnika.

V. Ako se uvodi i drugi lijek, doza prvog lijeka, ukoliko je moguće, treba biti snižena kako bismo smanjili na minimum neželjene učinke.

VI. Terapiju se ne smije prekidati jer u protivnom dolazi do progresije bolesti i potencijalnog razvoja malignog neuroleptičkog sindroma

Levodopa je najučinkovitiji lijek i okosnica liječenja PB. Najviše pomaže u liječenju bradikinezije i rigidnosti mišića. Po uzimanju lijeka brzo nastupi olakšanje, a oni s blažim oblikom bolesti se mogu brzo vratiti u normalan život. Kako bi se spriječila razgradnja levodope na periferiji i nuspojave poput mučnine, crvenila lica, povraćanja, srčane aritmije i posturalne hipotenzije, daje se u kombinaciji sa perifernim inhibitorom dopa dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid). Levodopa ima kratak poluvijek i brzo se metabolizira, te je u početku

učinkovit lijek, no dugotrajnom uporabom (više od pet godina) terapijski učinci se smanjuju uz razvoj neželjenih učinaka poput diskinezija, motoričkih oscilacija i psihijatrijskih poremećaja. Primjer motoričke oscilacije je takozvani „*on-off*“ fenomen koji predstavlja oscilacije u odgovoru i nagli preokret u pokretljivosti od stanja bez simptoma do stanja sa svim simptomima parkinsonizma. Sam učinak je vezan uz koncentraciju levodope u organizmu pa sniženje doze ili zamjena drugim lijekom može biti učinkovito. Drugi neželjeni učinak nakon dugotrajne primjene je slabljenje djelovanja lijeka prije slijedeće doze – takozvani „*wearing off*“ učinak ili „*end dose*“. Rješenje u ovom primjeru može biti primjena levodope s produljenim djelovanjem ili dodavanje još jednog antiparkinsonika. Lijek se uzima s hranom da se spriječe gastrointestinalni poremećaji, ali nužan je oprez kod uzimanja hrane bogate bjelančevinama jer ona smanjuje učinkovitost lijeka.

Zbog navedenih nuspojava, propisivanje levodope se odgađa što je moguće dulje, koristeći lijekove iz drugih skupina, pogotovo kod bolesnika mlađih od 65 godina.

Antikolinergici (trihexsifenidil, biperiden) su prvi lijekovi koji su se rabili u liječenju PB-a, a danas se koriste u prvom redu radi smanjivanja tremora. Od levodope su učinkovitiji u liječenju tremora i rigidnosti, a manje u liječenju bradikinezije i posturalne nestabilnosti. Mogu se uzimati kao monoterapija ili kao dodatak levodopi u ranim fazama bolesti. Uzrokuju nuspojave poput suhoće u ustima, smanjenog znojenja, urinarne retencije, konstipacije, mučnine i povišenog intraokularnog tlaka, a kod starijih vrtoglavicu, halucinacije, dezorijentaciju i slabljenje pamćenja te se stoga gotovo i ne koriste u liječenju PB.

Agonisti dopamina su uz levodopu najučinkovitiji antiparkinsonici. Mehanizam djelovanja im je da izravno stimuliraju dopaminergičke receptore, imaju dulji poluživot eliminacije od levodope i zbog toga manje izazivaju motoričke oscilacije. Rabe se kao monoterapija ili kao dodatak levodopi, a mogu se uzimati u kombinaciji sa adamantadinom i antikolinergicima. Predstavnici ove skupine su ergotski preparat – bromokriptin (najčešće u kombinaciji sa levodopom kada je odgovor na levodopu narušen i kad bolesnik ima motoričke oscilacije pri primjeni levodope) i neergotski preparati – pramipeksol, ropinirol i rotigotin.

Česte nuspojave kod ove skupine lijekova su: mučnina, halucinacije, povraćanje, ortostatska hipotenzija i pospanost. Od ostalih je važna plućna i valvularna kardijalna fibroza koji izaziva ergotski alkaloid bromokriptin. Noviji neergotski agonisti uzrokuju ortostatku hipotenziju, poremećaje sna i spavanja, periferne edeme, konstipaciju, mučninu, diskineziju i smetenost.

Važna je edukacija bolesnika da na vrijeme prepoznaju simptom posturalne hipotenzije zbog prevencije padova.

MAO-B inhibitori – selegilin i rasagilin – indicirani su u ranijim fazama bolesti i kao dodatak levodopi kod bolesnika kod kojih dolazi do pogoršanja stanja.

Radi se o selektivnim inhibitorima MAO-B u mozgu čime se sprečava razgradnja dopamina. Najčešće se daju bolesnicima koji imaju „*wearing off*“ momente te se na taj način skraćuje „*off*“ vrijeme i snižava doza levodope+karbidope do 30%.

Ne smiju se davati sa tricikličkim antidepressivima i inhibitorima sekundarne pohrane serotonina (SSRI).

COMT inhibitori (tolkapon, entakapon) djeluju na periferni i središnji metabolizam kateholamina, uključujući levodopu. U PB se rabe kao dopuna levodopi kad se njen učinak počinje smanjivati. Kod tolkapona je kao nuspojava zabilježena fatalno zatajenje jetre. Nagli prestanak uzimanja entakapona može uzrokovati simptome vrućice i smetenosti nalik neuroleptičkom malignom sindromu.

Amantadin je lijek s primarnim virostatičkim učinkom, no u liječenju PB koristi se njegovo antiglutamatergičko djelovanje. U dvije trećine bolesnika učinkovit je u terapiji ranog i blagog parkinsonizma. Koristi se samostalno ili u kombinaciji sa levodopom pojačavajući njezine učinke i smanjujući diskineziju. Terapijski učinci se zapažaju unutar prvih par tjedana uzimanja lijeka. Kontraindiciran je kod srčanih bolesnika.

2.9.2 Nemedikamentno liječenje Parkinsonove bolesti

Opisano je u narednim poglavljima rada.

2.9.3 Neurokirurško liječenje Parkinsonove bolesti

Neurokirurško liječenje se primjenjuje kod bolesnika kod kojih su iscrpljene sve mogućnosti farmakološkog liječenja. To su bolesnici sa uznapredovalom bolešću, sa izraženim motoričkim oscilacijama, diskinezijama, ili sa veoma izraženim tremorom koji više ne daje odgovor na medikamentnu terapiju. Postupak je izričito kontraindiciran kod bolesnika sa psihijatrijskim bolestima- izraženom anksioznošću i depresijom, te demencijom (Vuletić, 2012).

U današnjoj modernoj medicini primjenjuju se slijedeći postupci:

- stimulacija bazalnih ganglija implantacijom elektroda- duboka mozgovna stimulacija (DBS)
- palidotomija
- talamotomija

DBS je neurokirurška intervencijska metoda za bolesnike koji boluju od PB, koji su odabrani kao kandidati po određenim smjernicama, a to je da moraju imati potvrđenu dijagnozu u trajanju duljem od pet godina. Smatra se da je duboka stimulacija mozga dobar odabir u poboljšanju kvalitete života bolesnika. DBS osigurava električnu stimulaciju kako bi se blokirali signali u mozgu koji uzrokuju motoričke simptome karakteristične za PB. Sam uređaj se implantira perkutano, kirurški, ispod klavikule i zapravo čini krug sa elektrodama koje su postavljene u dijelove mozga koji su zaduženi za kontrolu pokreta. Za vrijeme zahvata prisutan je u sali neurolog uz neurokirurga, anesteziologa i ostalo osoblje. Sam sustav se simbolično naziva „*elektrostimulator mozga*“ (Williams, Okun 2013).

Palidotomija kao postupak liječenja može imati kao ishod bolji kognitivni status, unatoč tome što je DBS još uvijek terapija izbora. Kao ozbiljnu nuspojavu može imati trajni gubitak govora jer ipak se radi ireverzibilan postupak stvaranja lezija. Zahvat se izvodi i u svrhu smanjenja učinaka diskinezije i distonije (Strutt et al. 2009).

3. Neurorehabilitacija Parkinsonove bolesti

Neurorehabilitacija je sastavni dio zbrinjavanja i liječenja bolesnika s različitim neurološkim bolestima. Ključ je uspjeha u koordiniranome timskom radu koji uključuje aktivno sudjelovanje bolesnika, njegove obitelji i specijalista i stručnjaka iz različitih područja neurorehabilitacije. Prije same rehabilitacije provodi se procjena onesposobljenosti, odnosno procjena utjecaja bolesti na aktivnosti iz svakodnevnog života, a zatim se planira i provodi specijalizirani rehabilitacijski program koji se kreira za svakog bolesnika individualno.

Rehabilitacija se dijeli na fizikalnu terapiju, terapiju govora i radnu terapiju. Terapije poput Bobath metode, Vojta i zrcalne terapije te *neurofeedback*-a su izmijenile tradicionalan sistem korištenja kompenzatornih mehanizama bolesnika za postizanje funkcionalnih aktivnosti, a kao osnovna podloga uzeta je neuroplastičnost mozga. Uz to, u radu ću opisati najnovije terapije govora poput Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) tehnike i Alexander tehnike (AT). Alternativne tehnike poput joge, *Thai Chi*-a, akupunkture, terapije glazbom i art terapije su također dobrodošle. I ne manje važno, naglasak svakako mora biti na psihoterapiji zbog visoke prevalencije depresije u bolesnika sa PB, kao i rješavanju kognitivnih poremećaja koji mogu nastupiti.

Dobrobit je višestruka, te uključuje fizikalni, emocionalni i psihosocijalni aspekt života bolesnika prema zdravlju i bolesti, vještinu neurorehabilitacijskog tima, te suradnju obitelji i prijatelja s bolesnikom i članovima tima. Rehabilitacija se može provoditi u bolnici, kod kuće pacijenata ili u posebnim centrima. Važna je i specifična prilagodba doma.

Početak 21. stoljeća Tillerson i suradnici (Tillerson et al. 2002) su na temelju jedne studije provedene na životinjama zaključili da se čini da vježbanje štiti od propadanja neurona. Takva saznanja, zajedno sa rezultatima epidemioloških naznaka, upućuju na činjenicu da osobe koje su puno vježbale imaju snižen rizik od nastanka PB (Hamer, Chida 2009). Sve to je dovelo do povećanog interesa i istraživanja fizikalne terapije i vježbanja u PB. Nažalost, studija Tillersona i suradnika nije dala valjane dokaze. Kontinuiranim praćenjem učinaka vježbi na animalnim modelima, identificiranjem biomarkera progresije bolesti, inovativnim rezultatima nadamo se i očekujemo dan kada bude neoboriva na dokazima utemeljena studija o neuroprotekciji i neurorehabilitaciji kod bolesnika s idiopatskim parkinsonizmom. Unatoč tome, što su rezultati studija na životinjama miješani, ipak postoji jedan dosljedan rezultat studija na životinjama i ljudima da nema neželjenih učinaka rehabilitacije. U radu Earharta i

suradnika (Earhart et al. 2011) opisano je da nema razloga da se čeka potpuna potvrda blagodatne rehabilitacije u bolesnika s PB-om. Kao ključ uspjeha liječenja PB smatra se upravo neurorehabilitacija, kao jednako važna medikamentnom liječenju. Postavlja se ključno pitanje kada uvesti neurorehabilitaciju u liječenje. Većina bolesnika upućuje se na rehabilitaciju kad je već smanjena pokretljivost i kad je povećan broj padova. Najveći dio rehabilitacije se provodi u tercijarnom obliku prevencije. Odmah nakon postavljanja dijagnoze, u sekundarnom obliku prevencije, bi valjalo započeti rehabilitaciju, odmah nakon manifestacije prvih simptoma i znakova bolesti kako bi se optimizirao SŽS. Ranija intervencija bi se mogla sagledati u primarnoj prevenciji kod osoba sa potencijalnim rizikom od razvoja bolesti, bez razvijenih simptoma bolesti. To su nositelji gena za PB (posebice LRRK2 gena), sa poremećajima REM faze spavanja, zatim sa anosmijom, konstipacijom, abnormalnim nalazima PET snimaka. U ovom trenutku organizirani oblik rehabilitacije samo po nastupu simptoma, i to već u uznapredovaloj fazi, čini veliku štetu za bolesnike, stoga se sve više radi na re-definiranju uloge neurorehabilitacije u ranim fazama bolesti (Earhart et al. 2011).

3.1 Bobath terapija

3.1.1 Povijesni prikaz

Karel Bobath, rođen je 1906. godine u Berlinu, gdje je pohađao medicinski fakultet i specijalizirao se na području psihijatrije i neurofiziologije. Berta Ottilie Busse Bobath, je rođena 1907. godine također u Berlinu. Bavila se gimnastikom što joj je olakšalo shvaćanje normalnog pokreta, vježbanja i relaksacije mišića. Napustili su Berlin i otišli u London gdje se gospođa Bobath specijalizirala na području fizikalne terapije. Najviše su radili sa djecom koja su imala ustanovljenu cerebralnu paralizu, te sa osobama pogođenim moždanim udarom. Glavni problem navedenih bolesnika bio je refleksni mehanizam-posturalna nestabilnost i manjak normalnih pokreta. Gospođa Bobath je liječila poznatog slikara portreta koji je bio nezadovoljan konvencionalnim tretmanima, a oporavljao se od moždanog udara (Schleichkorn 1992). Glavni fokus liječenja bio je na pogođenoj strani tijela, bazirajući intervencije na znanju o ljudskom pokretu i relaksaciji. Zajedno je sa suprugom stvorila takozvani Bobath koncept fokusiran na vraćanju normalnih pokreta kroz re-edukaciju, a temeljeno na pokusima na životinjskim modelima (Bobath 1970).

Od njihovog objašnjenja, u njihov koncept su uključene nove informacije o neuroplastičnosti, motoričkom učenju i motoričkoj kontroli. Terapeuti koji provode Bobath terapiju inhibicijom

abnormalnih uzoraka i istovremenom facilitacijom automatskih posturalnih reakcija svojim rukama i različitim tehnikama stimulacije, smanjuju abnormalni tonus i omogućuju raznolikost senzoričkog i motoričkog iskustva u funkcionalnim i cilju usmjerenim aktivnostima (Raine et al. 2009).

3.1.2 Princip Bobath terapije

Bobath terapija je terapija u neurološkoj rehabilitaciji u liječenju pojedinaca sa poremećajem motoričke funkcije, pokreta i posturalne kontrole nastale zbog lezija u SŽS (moždani udar, trauma glave, multipla skleroza, **PB**), i može se primjenjivati kod svih dobnih skupina sa motoričkim i funkcionalnim nemogućnostima (Raine 2006).

Neuroplastičnost je osnovni princip na kojem se temelji Bobath terapija. Ovaj oporavak funkcija može biti korišten za tumačenje bilo koje glavne terapije u neurorehabilitaciji, od kojih svaka teži normalnom pokretu na drugačiji način. Koncept se uz oporavak funkcija baziran na neuroplastičnosti, temelji i na: sistemskim modelima motorne kontrole SŽS, neurofiziološkoj disfunkciji kao primarnom uzroku disfunkcije pokreta, ponovnom učenju normalnog pokreta (re-edukaciji) aktivnim sudjelovanjem pacijenta, manipulaciji terapeuta različitih aferentnih ulaza (većinom proprioceptivnih). Izvođenjem normalnih pokreta, automatskih posturalnih prilagodbi, reakcija uspravljanja i ravnoteže, SŽS-u se daju normalne proprioceptivne i senzoričke informacije koje omogućuju plastičnu prilagodbu SŽS-a. Sve to može rezultirati oporavkom funkcije koji će omogućiti normalniju motoričku aktivnost.

Unutar programa tretmana, intervencija se može stupnjevati da bi se osigurao aktivan ulaz koji će dozvoliti SŽS-u da reagira na pravilan način. Program lokomotornog treniranja može biti usmjeren ka progresivnom povećanju proporcije tjelesnog opterećenja. Nužna je bliska suradnja između terapeuta i bolesnika, jer ona omogućava primjenu adekvatnog podražaja u točno određeno vrijeme. Kako bi se uspostavila pravilna strategija, terapeut valja precizno poznavati područja lezije kao i neuroanatomiju i neuronske krugove koji su time obuhvaćeni. Može se dogoditi da npr. povećana aktivnost u zahvaćenom neuronskom krugu vodi većoj šteti, dok smanjena aktivnost omogućava metabolizmu da bude usmjeren ka oporavku procesa. Uspjeh leži u optimalnom balansu između navedena dva suprotna čimbenika (Gjelsvik 2008).

Tehnike tretmana koje se koriste u Bobath konceptu teže prema funkcionalnim pokretima i motoričkim aktivnostima, što daje smisao samoj neurorehabilitaciji, a bolesnici su više

motivirani. Problemi koji se mogu javiti ovise o tome koje su strukture mozga zahvaćene i koliko je oštećenje napredovalo i koliko je ozbiljno. Rani fizioterapeutski tretman je važan u rehabilitaciji bolesnika sa PB. Iako se oporavak može dogoditi u prvim mjesecima, napredak u funkciji može se nastaviti godinama. Učestala i redovita fizioterapija će maksimalno povisiti dostignuti stupanj oporavka i sprečavanja progresije.

Osnovni princip re-edukacije obuhvaća vođenje- facilitaciju ili taktilni kinestetski program kroz sagledavanje i rješavanje problema sa bolesnikom, provođenje ciljanih zadataka, osmišljen plan rukovođenja pokreta, korištenje obje ruke u procesu facilitacije. Terapeut stabilizira jednu polovicu pacijentovog tijela prije nego drugu potakne na pokret.

Neki oblici tretmana:

I. Ležanje na zahvaćenoj strani tijela: krevet je potpuno ravan, glava je fiksirana u ugodnom položaju, tijelo je lagano zabačeno unazad i stabilizirano jastukom u području lumbo-sakralnog dijela, zahvaćen gornji ud je u položaju položaju 90°, fleksije i potpuno poduprt (npr. stolicom uz pacijentov krevet), lakat je ispružen koliko je moguće a dlan okrenut prema gore, druga ruka je položena na trupu ili jastuku, kuk zahvaćenog donjeg uda je u ekstenziji, a koljeno lagano savinuto, kuk i koljeno drugog donjeg uda su lagano savinuti i u iskoraku na jastuku.

II. Postranični transfer u krevetu: krevet je potpuno ravan, bolesnik leži savijenih koljena, a peta blizu stražnjice, facilitacijom se bolesnikova koljena vode naprijed i dolje preko peta, druga terapeutova ruka vodi zdjelicu prema gore i postranično, zatim se ramena pomoću jastuka pomiču postranično dok je tijelo u potpunosti ravno.

III. Pasivan transfer sa stolice na krevet: terapeut stoji ispred bolesnika te podupire ispružen oslabljen gornji ud pridržavajući ga između svog tijela i ruke, bolesnik se facilitira iz ramena, bolesnikovo koljeno je stabilizirano terapeutovim koljenom, težina se prenosi naprijed preko ravnine stopala, vođenjem ramena prema naprijed i dolje podiže se stražnjica, terapeut zatim premješta svoje ruke na bolesnikove kukove kako bi facilitirao transfer težine.

IV. Hod: terapeut stoji ispred pacijenta, zahvaćen bolesnikov gornji ud je položen na terapeutovo rame, dok terapeut svoju ruku stavlja na lopaticu i podupire oslabljen ud, druga terapeutova ruka vodi transfer težine bolesnika preko zdjelice.

3.1.3 Rezultati

Provedeno je istraživanje da li Bobath terapija ima pozitivan učinak na posturalnu kontrolu i hod u PB. Tretman su provodili za to kvalificirani fizioterapeuti u razdoblju od 6 tjedana, 8 puta jedan sat tjedno.

Potvrđena je bila hipoteza utjecaja Bobath terapije na posturalnu nestabilnost, i upravo radeći na tome poboljšavala se ravnoteža i hod bolesnika. Sugerirano je da bolesnici mogu naučiti nove motoričke sastavnice usprkos oštećenju bazalnih ganglija (Gorst 2015).

3.2 Vojta terapija

3.2.1 Povijesni prikaz

Ovu sveobuhvatnu metodu neurorehabilitacije razvio je profesor dr. Václav Vojta u Češkoj. Počeci ove teorije sežu u sedamdesete godine 20. stoljeća. Prvi pacijenti doktora Vojte bila su djeca sa cerebralnom paralizom. Otada do danas, terapija se primjenjuje u neurorehabilitaciji bolesnika svih dobnih skupina koji boluju od neuroloških bolesti, pa i neurodegenerativnih, kakva je i PB (Edyta et al. 2014).

3.2.2 Principi Vojta terapije

Vojta princip predstavlja opciju u rehabilitaciji motorike neurorazvojnih poremećaja, ali i u neurodegenerativnim bolestima kao što je PB.

U Vojta terapiji primjenjuju se urođeni koordinacijski kompleksi, koji se refleksno aktiviraju. Vojta terapijom utječemo na motoriku, ali i na vegetativne funkcije, glatku i intervertebralnu muskulaturu. U svom radu na neurološkoj klinici, Vojta je promatrajući djecu s fiksiranom dječjom cerebralnom parezom uočio zakonitosti u njihovom pokretanju i obrascima držanja. Primjenom podražaja u obliku otpora uvidio je pojavljivanje određenih dijelova motoričkih obrazaca koji su se redovito pojavljivali u istom sadržaju. Uočio je nakon toga smanjenje hipertonusa, poboljšanu motoriku kao i govor. Definirao je idealnu motoričku ontogenezu koja predstavlja polazište za dijagnostiku i terapiju. Prvotno je terapijska primjena refleksnog pokretanja bila ograničena na fiksiranu dječju cerebralnu paralizu, a kasnije se indikacije šire na neurorizičnu dojenčad, najraznovrsnije smetnje motorike ili posture u djece te konačno na

terapiju odraslih s različitim smetnjama motorike i/ili posture neurološke ili ortopedske etiologije (Skočilić Kotnik 2012). U daljnjem radu prof. Vojta pronalazi razne urođene i u SŽS pohranjene komplekse refleksnog pokretanja, koje naziva refleksnom lokomocijom (Vojta 2008).

Otkrio je 3 različita motorička obrasca refleksnog pokretanja, kompleks refleksnog okretanja, kompleks refleksnog puzanja te 1-6 poziciju. Svaki od ova tri obrasca refleksnog pokretanja međusobno se razlikuju u početnim položajima i po svojim kineziološkim sadržajima. Kompleks refleksnog okretanja se provodi u položaju na leđima i preko bočnog položaja aktivacija vodi do četveronožnog položaja. Kompleks refleksnog puzanja se provodi u potrbušnom položaju i aktivira se jedna vrsta puzanja. Pozicije 1-6 provode se iz "čučnja" i aktivira se obrazac koji odgovara vertikalizaciji na dvije noge. Početni položaji za svaki od navedenih koordinacijskih kompleksa su definirani, kao i zone podraživanja te smjerovi pritiska. U terapiji bolesnik se iz početnog položaja pokreće nakon podraživanja, refleksno u određeni završni položaj. Svi navedeni kompleksi refleksnog pokretanja su urođeni i pohranjeni u SŽS svakog čovjeka neovisno o njegovoj dobi i "spremni na poziv". Oni su ujedno umjetni motorički obrasci budući se ne pojavljuju spontano već refleksno na primijenjeni podražaj na zone podraživanja. Obrasci refleksnog pokretanja se uvijek iznova mogu pobuditi budući da se proprioceptori gotovo uopće ne adaptiraju. Predstavljaju visoko diferencirane globalne motoričke obrasce, koji aktiviraju poprečno prugastu muskulaturu cijelog tijela u određenoj koordinaciji, pojavljuju se ritmički, te su reproducibilni (Vojta 2008).

U refleksnom pokretanju aktiviraju se slijedeće funkcije:

- ispružanje i intersegmentalna rotacija vratne i prsne kralježnice;
- ispružanje lumbalne kralježnice i zdjelice;
- rotacija glave;
- pokret očima u stranu, jedno oko prema temporalnom, a drugo prema nazalnom kutu;
- pokret jezikom i donjom vilicom u jednu stranu;
- diferencirana aktivnost mimičnih mišića u stranu;
- pokreti gutanja;
- u položaju na leđima funkcija oslonca na obje lopatice i dorzalnu stranu zdjelice;

- funkcije oslanjanja i uspravljanja ramena i kuka u potrbušnom položaju i pri prijenosu težine kod prijelaza iz leđnog u bočni položaj;
- funkcija oslonca na zglob lakta;
- funkcije oslonca nogu i to na lateralnu stranu zdjelice, medijalnu i lateralnu stranu koljena;
- trodimenzionalno uspravljanje i pokretanje osovine zdjeličnog i ramenog obruča na jednom ramenu odnosno kuku (u sagitalnoj, frontalnoj i transverzalnoj ravnini);
- otvaranje šake i stopala sa abdukcijom svih metakarpalnih odnosno metatarzalnih kostiju;
- funkcija hvatanja šake i stopala s pokretima prstiju;
- otvaranje šake i stopala za funkciju oslonca;
- abdukcija metatarzalnih kostiju koja odgovara fazi oslonca i odgurivanja u slobodnom hodu;
- diferencirani pokreti u gornjem i donjem skočnom zglobu i metatarzalnom dijelu stopala potrebni za sve faze koraka u hodu;
- faze koraka u ukriženom obrascu hoda (faza fleksije, relaksacije, oslonca i odgurivanja) povezane s pokretima zdjelice, kukova, koljena i stopala. Ujedno se pobuđuju i intenziviraju vegetativne funkcije vezane za neuromišićni sustav:
- disanje s promjenom kapaciteta i frekvencije;
- motorika debelog crijeva i mjehura;
- vazo-, pilo-, sudomotoričke funkcije

U početnom položaju provodi se pritisak zadanog smjera na određene zone podraživanja što predstavlja podražaj na mehanoreceptore u koži, te određenih inororeptora. Istovremenim podraživanjem više zona na temelju prostorne sumacije podražaja razvija se reakcija brže i potpunije. Zadržavanjem podražaja, primjenom podraživanja više zona istovremeno, i primjenom otpora na probuđeni pokret, dakle kroz vremensku i prostornu sumaciju podražaja pojačavaju se aferentni impulsi prema SŽS, ali i eferentni impulsi. Tada iz aktiviranog globalnog obrasca (mišića, tetiva, zglobova, nekih unutarnjih organa...) kreću aference u SŽS-u.

3.2.3 Razlika Vojta terapije u odnosu na druge terapijske pristupe

Schweizer (Schweizer 2000) je u svom radu opisao da je Vojta terapija specifična i da se razlikuje od ostalih terapijskih pristupa na temelju slijedećeg:

- Temelji se na primjeni urođenih motoričkih kompleksa, za razliku od ostalih koje se temelje na učenju funkcionalnog pokreta.
- Kompleksi se aktiviraju neovisno o motivaciji i svjesnom pokretu bolesnika.
- U fizikalnoj terapiji koriste se pojmovi „*fiziološki obrazac motorike*“ i „*normalna motorika*“. Vojta terapija se temelji na „*idealnoj*“ motorici.
- Obrasci refleksnog pokretanja su cjeloviti i globalni te se sastoje od dijelova obrazaca koji se javljaju u različitim slijedovima.
- U Vojta terapiji je princip procjenjivanje na opće prihvaćenim svojstvima pokretanja, dok se u ostalim pristupima odnosi prema motorici s aspektom na potpuno različito odvojene funkcije.
- U Vojta terapiji aktivacija i funkcija intervertebralne muskulature ima glavnu ulogu. U ostalim terapijskim pristupima nije moguće svjesno utjecati na intervertebralnu muskulaturu.

3.3 Zrcalna terapija

3.3.1 Zrcalni neuroni

Napretkom medicine su metodom funkcionalne MRI u područjima moždane kore zaduženim za planiranje i izvođenje motoričkih aktivnosti (uključujući i jezične) npr. područja premotoričke i tjemene moždane kore, otkriveni „*zrcalni*“ (engl. *mirror*) koji se ne aktiviraju samo izvođenjem određene radnje, već i samim gledanjem radnje - motoričke aktivnosti drugih ljudi (Šimić 2007).

Zrcalni neuroni otkriveni su u Parmi, Italiji, gdje je skupina neuroznanstvenika istraživala i mapirala premotorni korteks, kod majmuna. Pratili su reakcije i aktivacije jednog jedinog neurona iz tog područja. Kad bi se taj neuron aktivirao, javio bi se akcijski potencijal na

površini membrane. Kad bi majmun posegnuo za kikirikijem, neuron za promatranje, iz skupine zadužene za izvedbu pokreta ruke, redovito bi se aktivirao. Tijekom pauze za vrijeme vođenja istraživanja, jedan je neuroznanstvenik i sam posegnuo za kikirikijem. Majmun ga je tad gledao i bio posve miran i nepokretan. U tom trenu je elektroda zabilježila aktivaciju tog istog ranije opisanog neurona. Slučajni eksperiment je doveo do zaključka da jedna te ista stanica u mozgu može biti osjetna i motorička. Prilikom učenja nove motoričke vještine, sustav zrcalnih neurona je aktivan od promatranja obrasca, preko zamišljanja pokreta, do izvođenja same radnje koja odgovara obrascu.

Istraživanja provedena o zrcalnim neuronima postavila su nove temelje u neurorehabilitaciji, kao i u znanosti socijalnih interakcija, pa tako mnogi svrstavaju otkriće zrcalnih neurona za neuroznanost u razinu sa otkrićem DNA za biologiju i genetiku.

3.3.2 Principi zrcalne terapije

Kod neurorehabilitacije bolesnika s poremećajima pokreta za poboljšanje ishoda, često se upotrebljava vidna povratna informacija o izvedbi gibanja. Zrcalna terapija je noviji postupak, koja za pospješivanje bolesnog ekstremiteta koristi gibanje zdravog ekstremiteta. Upotrebljava se zrcalo veličine oko 100x 100 cm, koje se postavi okomito na tijelo, tako da zrcalna strana bude okrenuta prema zdravom ekstremitetu (ruci ili nozi). Tijekom vježbe gleda se postranično u zrcalo tako da se vidi odraz vlastite bezbolne i pomične ruke ili noge.

Za vježbe zrcalom koristimo prirodnu činjenicu da je tijelo simetrično. Služimo se zrcalom veličine oko 100x100cm, koje postavimo okomito na tijelo, tako da zrcalna strana bude okrenuta prema zdravom ekstremitetu (ruka ili noga). Taj odraz zdrave se superponira i nadomjesti nepomičnu i paretičnu ruku. Optička varka pomaže bolesniku da zamišlja pokretanje nepomične ruke ili noge aktivirajući u mozgu dio odgovoran za pokretanje skrivenog ekstremiteta. Bit vježbe leži u samoj iluziji i da bolesnik dok izvodi pokret zdravom rukom mora zamišljati da se bolesna ruka također sinkronizirano pokreće. Metoda je predstavljena prvi puta kod terapije fantomske boli nakon amputacije gornjeg ekstremiteta. Dosada se najviše radilo istraživanja o učinku terapije kod bolesnika nakon moždanog udara, a zatim se proširilo i na neurodegenerativne bolesti poput PB (Puh, Hlebš 2013.)

Mogućnosti vježbe kod zrcalne terapije obuhvaćaju jednostavne vježbe, vježbe protiv otpora, manipulacije različitim predmetima te funkcionalne vježbe iz svakodnevnog života. U nekim istraživanjima su se izvodile vježbe samo sa zdravim ekstremitetom, no nakon zaključka o

povećanoj aktivaciji motoričke kore i sa bolesnim ekstremitetom, sve se više teži da se u terapiji koristi i bolestan ekstremitet, koliko god je to moguće (Ezendam et al. 2009).

U početku je potreban nadzor terapeuta, a kasnije bolesnik može izvoditi vježbe kod kuće. Terapija se obično provodi dva do šest tjedana, tjedno od dva do pet dana, dnevno 20 do 60 minuta (Ezendam et al. 2009).

Kao posljedica zrcalne terapije, bilježi se povećana brzina i preciznost u izvođenju pokreta i smanjenje osjeta boli (Puh, Hlebš 2013).

3.4 Neurofeedback

Neurofeedback (NFB) omogućava osobi da nauči kako može voljno utjecati na aktivaciju neurona u mozgu uporabom moždane aktivnosti u stvarnom vremenu kao povratne informacije. NFB se izvodi pomoću elektroencefalografije (EEG-a) od 1970-ih. Funkcionalnim MRI-om koji pruža veću prostornu rezoluciju, dodatno je povećana prostorna specifičnost (Dewiputri, Auer 2013).

Moždani valovi su temelj svega što mozak radi, današnja tehnologija omogućava analiziranje tih valova i dijeli ih u raspone frekvencija koje su svrstane u različite tipove moždane aktivnosti. Oni su odraz kako mozak regulira pažnju i stanje pobuđenosti. Mozak je kod nekih ljudi dosta nefleksibilan i zapravo se bori s previše visokom pobuđenosti. Takvi ljudi mogu biti anksiozni i agitirani, skloni depresiji. Kad mozak ima slabu samoregulaciju, balansiranje između stanja pobuđenosti i pažnje postaje stalna mentalna borba.

NFB koristi snagu suvremene tehnologije kako bi uhvatio i analizirao aktivnosti moždanih valova i pretvorio ih u korisne informacije o tome kako mozak funkcionira. Koristeći neinvazivne tehnike poput EEG-a za mjerenje moždanih valova, pomoću NFB-a mozak se može „vidjeti u zrcalu“. Sa tako dobivenim informacijama, on može uspostaviti bolju regulaciju s ciljem poboljšanja funkcioniranja.

Iako je tehnologija jako sofisticirana, sam postupak NFB je izuzetno jednostavan, neinvazivan i bezbolan. U recentnim znanstvenim studijama tehnika NFB-a je potvrđena kao priznata metoda za poboljšavanje funkcioniranja mozga kroz intenzivan trening mozga.

Sam postupak je slijedeći: uči se pospješivati moždanu aktivnost na isti način kao što se i uči svaku drugu vještinu – preko povratne informacije (*feedback-a*) i ponavljanja. Tako svakih

pola sekunde, sofisticirana tehnologija bilježi trenutno funkcioniranje mozga i to uspoređuje s postavljenim ciljem, te ako je „dobro“ odrađeno, mozak će biti nagrađen (trenutak kada on uči) ili nagrade neće biti kada se mozak „ne trudi“ približiti zadanom cilju. Bolesnik mora biti opušten i mora gledati u ekran, a mozak za to vrijeme odrađuje trening (Dewiputri, Auer 2013).

Becerra i suradnici (Becerra et al. 2012) su istraživali učinkovitost NFB-a u reduciranju theta valova jer njihova povećana aktivnost se pokazala prediktorom koja bi mogla voditi ka kognitivnom oštećenju. Četrnaest osoba je bilo podijeljeno u eksperimentalnu i kontrolnu grupu, eksperimentalna skupina je dobila „nagradu“ (impuls od 1000 Hz) kad su theta valovi bili reducirani, a kontrolna skupina placebo. Zaključak je da je eksperimentalna grupa pokazala bolje EEG-e rezultate te se time NFB pokazao kao efektivan u terapiji kognitivnih poremećaja.

Erickson-Davis i suradnici (Erickson- Davis et al. 2012) su proučavali diskinezije i proveli istraživanje o učinku NFB-a na levodopom induciranu diskineziju u bolesnika s PB. Devet bolesnika je bilo podijeljeno u terapijsku i *feedback*-kontroliranu skupinu. U prvim rezultatima nije bilo značajnije razlike između dvije grupe. No, u dnevnicima koji su vodili bolesnici zapažena je smanjena učestalost i motornih fluktuacija. Nakon provedenih treninga, rezultati EEG-a su pokazali značajni učinak NFB.

3.5 Terapija govora u Parkinsonovoj bolesti

3.5.1 Procjena glasa i govora

U PB su pogođene senzomotoričke funkcije kao što su gutanje, glas i govor, a sam motorički deficit može nepovoljno utjecati na govornu produkciju. Kod bolesnika oboljelih od PB često se susreću disfonija, dizartrija i mucanje (Fox et al. 2002).

Zbog teškoća u „nadgledavanju“ govora, prisutna je neodgovarajuća visina i jačina glasa, te manja varijabilnost u glasu. Kinematska analiza govorne produkcije pokazuje da osobe s PB imaju smanjenu amplitudu i sporiju brzinu pokreta usana, čeljusti te velarnih pokreta u usporedbi sa zdravim osobama (Forrest et al. 1989). Neprecizna artikulacija suglasnika je česta pojava kod bolesnika s PB. Pojedine studije ispitivale su interakciju između PB, učinka lijekova i netečnosti govora. Neke bilježe poboljšanje na medikamentnu terapiju, neke

pogoršanje, a treće da nema razlika u govornoj tečnosti bilo da je bolesnik na medikamentnoj terapiji ili ne (Goberman et al. 2010).

U radu Sardelić i Farago (Sardelić, Farago 2012) analizirana je bila tečnost i kvaliteta glasa kod bolesnice sa PB. Analizirali su se spontani govor, čitanje, pisanje i akustička analiza glasa. U prvom ispitivanju rezultati su pokazali da je kod bolesnice došlo do pogoršanja opće motorike, ali i govora, glasa, čitanja i pisanja. Tečnost govora se pogoršavala. U drugom ispitivanju bolesnica je mucala na 10% više riječi nego u prvom. Rad je doprinosio timskom pristupu, a ono što je u ovom radu potvrđeno to je da logopedska dijagnostika može pomoći u ranom otkrivanju PB.

3.5.2 Lee- Silverman Voice Treatment (LSVT)

LSVT je učinkovita terapija govora u liječenju bolesnika sa PB. Osim kod bolesnika sa PB može se primjeniti u liječenju neuroloških bolesti poput multiple skleroze; povredama glave. Terapija je dobila naziv po gospođi Lee Silverman koja je otkrila metodu 1987. godine.

Radi se o tehnici koja djeluje na visinu i jačinu glasa. Bolesnici s PB imaju sniženu visinu i slabiju razumljivost govora. Cilj tehnike je da se bolesnik usredotoči na visinu svog glasa kroz različite vježbe. Tehnika podrazumijeva način „*think loud*“ i „*speak loud*“- kroz tretmane koji poboljšavaju respiratornu, laringealnu i artikularnu funkciju kako bi se što više pospješio govor (Sackley et al. 2014).

Tretman se provodi preko 16 susreta kroz mjesec dana (4 puta tjedno, svaki put u trajanju od 60 minuta) koje provode specijalizirani terapeuti sa certifikatom. Takav intenzivan trening je u korelaciji sa teorijama motoričkog učenja kao i principa o neuroplastičnosti. Bolesnik ima zadatak da u te dane i kod kuće izvodi vježbe samostalno. Uz glasovne vježbe, radi se i na vježbama disanja, i na samokorekciji da su prethodni jer tog često nisu ni svjesni (Sharkawi et al. 2002).

Postupak se sastoji od više stupnjeva. Kreće se sa jednostavnim riječima, zatim jednostavnim i često korištenim frazama, rečenicama, na samom kraju glasnim čitanjem i govorom. Ponavljanje i poticanje bolesnika na višu visinu i jačinu glasa je cilj tehnike. Kroz vježbanje i terapeutsko vodstvo, bolesnik se nauči koristiti više frekvencije i sve se više nastoji vratiti stanju prije nastupa glasovnih simptoma. Kako bi imao što bolju povratnu informaciju, bolesnik se koristi mjeračem glasa u praćenju terapije (Sackley et al. 2014).

Recentna istraživanja su pokazala da LSVT ima pozitivan učinak na visinu i jačinu glasa, intonaciju i kvalitetu glasa kod bolesnika koji su provodili tretmane, što se vidjelo još dvije godine nakon provođenja tretmana. Pojedine studije su također dokumentirale učinkovitost LSVT terapije na liječenje dizartrije, ekspresije lica i na poremećaj gutanja. Pozitivan učinak terapije je viđen i na slikovnim metodama prikaza mozga.

3.5.3 Alexander tehnika

AT je psihomotorna metoda relaksacije i smanjenja mišićne napetosti tijela koju je uveo Frederick Matthias Alexander. AT-om se želi postići svjesnost ravnoteže, stabilnosti i koordinacije preko re-edukacije tako da se smanji napetost u mišićima, što bi rezultiralo boljim pokretima, lakšim disanjem i boljom koordinacijom. Sam Alexander došao je do tih spoznaja boreći se upravo sa svojim vlastitim problemima s govorom. Postoje rezultati pozitivnog učinka AT-a na pjevače i glazbenike, u vidu da im olakšava disanje i generalno omogućuje bolju kvalitetu izvedbe (Klein et al. 2014). AT uključuje i vježbe pokreta prisutnih u svakodnevnom životu koje omogućuju manje mišićne napetosti i ostavljaju manji stres na kosti i zglobove, a to je novi način na koji sjediti, ustajati, hodati.

3.6 Alternativne metode neurorehabilitacije

3.6.1 Joga

Joga je sustav drevnih duhovnih i tjelesnih vježbi porijeklom iz Indije. Joga se sastoji od fizičkih vježbi i vježbi disanja, koja je nastala u Indiji gdje se smatra sredstvom k prosvjetljenju, tj. postizanjem jedinstva sa samim sobom i univerzumom. Joga vježbama se može postići mnogo ako se vježba redovito i uporno. Rezultati joge se razvijaju prirodno i postepeno. Smatra se da se jogom liječe ili ublažuju razne vrste bolesti i poremećaja.

Joga je idealan oblik vježbanja za PB zbog usporenih pokreta.

Neistraženost učinka joge na oboljele od PB je potaknula Boulgarides i suradnike (Boulgarides et al. 2014) da istraže kakav učinak ima vježbanje joge na oboljele. Krenuli su sa ciljem da vide kako će se nakon 8 tjedana vježbanje odraziti na psihofizički status oboljelih. Obuhvaćeno je bilo 10 kandidata sa stupnjem 2 i 3 prema Hoehn Yahr ljestvici.

Rezultati su pokazali pozitivan učinak na anksioznost i depresiju, te su nešto bolji rezultati dobiveni kod mlađih dobnih skupina.

3.6.2 Thai Chi

Thai Chi je kineska borilačka vještina koja se temelji na blagim i umirujućim pokretima kako bi se pokrenula unutrašnja energija „*Chi*“. U svijetu je postao popularan masovni oblik rekreacije i vježbe za postizanje dugovječnosti. Taoistički mudraci zovu ga „*Elikzir mladosti*“. Poznato je da neke zdravstvene ustanove koriste *Thai Chi* kao oblik terapije pri liječenju mnogih bolesti. Osnivač *Tai Chi* Chang San-feng, koji je živio na planini Wudang u Kini (Bega, Zadikoff 2014).

Thai Chi uključuje duboki udah i potom relaksaciju uz spore i glatke pokrete i dobro držanje, a ima dobar učinak na redukciju stresa, poboljšava okretnost i ravnotežu, poboljšava posturalnu stabilnost i snagu donjih ekstremiteta kao u starijih tako i u bolesnika s PB (Sang-Myung et al. 2013).

Objavljeno je sedam studija u posljednjem desetljeću o prakticiranju *Thai Chi*-a u bolesnika s PB. U tri studije radila se usporedba sa ostalim aktivnim terapijama, a u preostalima kontrolna grupa je bila pasivna. Sve intervencijske skupine su nakon šest mjeseci pokazale poboljšanu motoričku funkciju, a u onih koji su prakticirali *Thai Chi* zapažena je bolju posturalna stabilnost i zabilježen je manji broj padova (Bega, Zadikoff 2014).

3.6.3 Akupunktura

Akupunktura je termin koji je prvi upotrijebio Nizozemac Wilhelm Ten Rijn. Riječ je o jednoj od glavnih medicinskih metoda tradicionalne kineske medicine, te tibetanske i indijske *ajurvede* (neki autori smatraju da akupunktura i potiče iz ajurvedske medicine) To je terapijska tehnika kojom se ubadanjem igala u specifične točke na koži pacijenta uspostavlja ravnoteža *Qi*, vitalne energije koja struji kroz organizam. Drevni kineski liječnici smatrali su da životna energija prolazi kroz tijelo preko dvanaest crta, odnosno meridijana (Chen et al. 2015).

Provedena su istraživanja, a rezultati su pokazali i neke nedosljednosti. U nekim istraživanjima pokazalo se da ne utječe na motoriku već na kognitivni aspekt i depresiju.

Moguće da se radi o placebo-učinku, a iako se čini sigurnom metodom nema još valjanih dokaza za preporučiti je u standardnoj rehabilitaciji (Bega, Zakidoff 2014).

3.6.4 Muzikoterapija

Muzikoterapija predstavlja profesionalnu upotrebu glazbe i njenih elemenata kao intervencije u medicinskom, obrazovnom i svakodnevnom okruženju, u radu s pojedincima, skupinama, obiteljima ili zajednicama koje nastoje ostvariti optimalnu kvalitetu života i poboljšati fizičko, socijalno, emotivno, spoznajno i duhovno zdravlje.

Smatra se da ritam glazbe utječe na smanjenje diskinezija kao posljedica terapije levodopom. Postoji učinak na kognitivni i psihosocijalni aspekt, jer utječe na dijelove mozga koji su pogođeni u neurodegenerativnim bolestima. Povezana je s otpuštanjem određenih neurotransmitera i hormona, što su pokazale i funkcionalne MRI snimke- povećano otpuštanje dopamina (Nombela et al. 2013).

3.6.5 Art terapija

Art terapija se razvila iz intuitivnog i iskustvenog prepoznavanja terapijskih učinaka likovnog izražavanja. Wassily Kandinsky, ruski slikar i teoretičar umjetnosti definirao je umjetnost kao vanjski izraz unutarnje potrebe. Likovni izraz ne mora biti manje moćan kada ga prakticiraju osobe koje nisu umjetnici i imaju manje umjetničkog talenta i tehničke vještine, ali jednaku potrebu.

Art terapija je oblik psihoterapije koji primjenjuje stvaralački likovni proces (crtanje, slikanje i modeliranje u najširem značenju riječi) kao sredstvo komunikacije i izražavanja. Nije potrebno prethodno iskustvo za pohađanje tretmana art terapije, a bolesnici koji se uključuju mogu imati emocionalne, bihevioralne ili psihičke smetnje, poteškoće s učenjem ili fizički nedostatak, ozljede mozga ili druge neurološke bolesti kao što je i PB (Ivanović et al. 2014).

Art terapija se pokazala obećavajućom u liječenju PB. Omogućuje oboljelima ekspresiju vlastitih misli i emocija kroz kreativan likovni rad, a terapeutima daje uvid u isti, otvara vrata pronalaženja odgovarajućih intervencija u svrhu poboljšanja života bolesnika.

3.7 Hod

Osobe s PB imaju povećani rizik od padova u usporedbi sa zdravim osobama. Padovi se obično javljaju kod hodanja, okretanja, premještanja kod sjedenja. Istraživanja su pokazala da upravo problemi s hodom najviše utječu na dnevne aktivnosti, povećavaju umor i narušavaju kvalitetu života.

Jedna od intervencija bila bi u odstranjivanju barijera interijera i eksterijera kroz planiranje uređenja (Lindholm et al. 2014).

Intenzivniji treninzi vježbanja doveli su do poboljšanja u parametrima hoda, duljini koraka i efikasnije distribucije težine tijela prilikom transfera. Uz kompleksnu rehabilitaciju kroz fizikalnu terapiju, dobar učinak pokazala je terapija plesom. Tango se pokazao djelotvornim u poboljšanju hoda i ravnoteže (Hackney, Earhart 2009).

3.8 Neurorehabilitacija uroloških poremećaja

Postoje nekonzervativne metode liječenja kao što su izbjegavanje hrane i pića koje sadrže kofein, zatim alkohola, pojedinih začina i citrusnog voća. Za žene postoje ciljane vježbe mišića dna zdjelice, koje mogu provoditi sa fizioterapeutom ili samostalno i time neizravno ojačati mišiće zdjelice i uretralni sfinkter. Vježbe su korisne u sprječavanju stres inkontinencije.

Korisnom se pokazala električna stimulacija mokraćnog mjehura (u trajanju od 20 minuta) s elektrodama postavljenim preko kože.

DBS je u rijetkim slučajevima dovela do poboljšanja i urinarnih smetnji u bolesnika s PB (Herzog et al. 2006).

3.9 Rehabilitacija kognitivnih poremećaja

Kognitivni poremećaji imaju visoku prevalenciju u PB i narušavaju kvalitetu života. Teško je naći valjanu terapiju, no vježbanje se pokazalo učinkovitim kako na životinjskim modelima tako i na ljudima. Kliničke studije su pokazale da različiti tipovi vježbi poput aerobnih, vježbi izdržljivosti, vježbi protiv otpora i plesa utječu na kognitivnu funkciju (Murray et al. 2014).

DBS metoda također djeluje na kognitivnu funkciju, što su potvrdili u svom radu Keitel i suradnici (Keitel et al. 2013).

3.10 Psihoterapija

Psihoterapija je psihološka metoda liječenja psihičkih poremećaja, koja se na osnovi indikacije primjenjuje planski i s određenim terapijskim ciljem.

Grana je psihijatrije i psihologije, a pomaže osobi da trajno negativne misli i određene obrasce ponašanja prepozna te da ih zamijeni zdravijima. Kroz individualne tretmane i međusobnim povjerenjem između bolesnika i psihoterapeuta, nekim tehnikama je cilj pomoći osobi da prebrodi aktualnu kriznu situaciju, dok je drugima cilj pronaći dublje uzroke stresa, tjeskobe i problematičnog obrasca ponašanja.

3.11 Prehrana

Posebnu pažnju treba posvetiti prehrani bolesnika s PB koji su pod povećanim rizikom od gubitka tjelesne težine te gubitka mišićne i koštane mase. Prehranu treba također prilagođavati i rasporedu uzimanja lijekova jer je poznato da bjelančevine u hrani mogu interferirati s apsorpcijom preparata levodope.

Bolesnika valja educirati da uzima manje obroke, da si uzme dovoljno vremena za hranjenje, a ukoliko je prisutan tremor potreban je adekvatan pribor.

3.12 Specifične prilagodbe doma

Prilagodba je teška, potrebno je vrijeme te podrška obitelji i okoline. Kako bolest napreduje potrebne su promjene u načinu života. Bolesnici imaju poteškoće s pokretanjem u kući, boje se da će se spotaknuti i pasti, naročito ako postoje barijere tipa stepenice, neprikladan ulaz u kuću. Od velike važnosti bilo bi prilagoditi interijer i eksterijer doma, od mjesta za spavanje, do mjesta za hranjenje, obavljanja higijene i mjesta za vježbanje i odmaranje. Takav zahvat iziskuje materijalna sredstva no uvelike doprinosi funkcionalnosti bolesnika.

4. Zaključak

PB je jedna od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, koja zahvaća 1-2% populacije starije od 60 godina. Uzrok poremećaja nije poznat, a pretpostavlja se da nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika.

Manjak neurotransmitera dopamina rezultira tipičnom kliničkom prezentacijom, a simptomi se obično razvijaju podmuklo i postupno. Klasični motorički simptomi PB uključuju akinetički tremor, rigidnost miškulature, bradikineziju i posturalnu nestabilnost. Osim najuočljivijih motoričkih simptoma bolesnici s PB često imaju psihičke promjene od kojih su najčešći: depresija i kognitivna oštećenja (sve do razvijene slike demencije), poremećaji spavanja, emocionalna nestabilnost, anksioznost i halucinacije. Često se javljaju autonomni poremećaji i osjetni ispadi.

Od iznimne je važnosti što ranije prepoznavanje simptoma i znakova PB, posebice nemotoričkih, s ciljem što ranijeg postavljanja dijagnoze.

U liječenju se koristi medikamentna terapija, u kojoj levodopa predstavlja zlatni standard.

Uz medikamentnu terapiju od velike je važnosti kompleksna neurorehabilitacija koja ima značajnu ulogu u poboljšanju kvalitete života bolesnika te kao takva treba biti sveobuhvatna i multidisciplinarna. Uključuje stručnjake medicinskog i nemedicinskog profila, a sastoji se od programa fizikalne terapije, terapije koja se temelji na postavkama o neuroplastičnosti mozga (Bobath koncept, Vojta terapija, zrcalna terapija, NFB), programa rehabilitacije govora (LSVT, AT). Od značaja je i radna terapija, rehabilitacija govora, psihološka i psihijatrijska pomoć i terapija. Svoje mjesto u neurorehabilitaciji nalaze i tehnike poput joge, *Thai Chi-a*, art terapije i muzikoterapije. Važna je edukacija i motivacija bolesnika i članova obitelji kao i osnivanje grupa samopomoći i podrške bolesnicima.

Cilj je uvesti neurorehabilitaciju u liječenje odmah nakon same dijagnoze, kada je učinak veći i da se smanji što je više moguće progresija bolesti, invalidnost i omogući bolji funkcionalni status kao i kvaliteta života.

5. Zahvale

Posebno želim zahvaliti svojoj mentorici profesorici dr.sc. Srđani Telarović na susretljivosti i iskazanoj suradnji pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji: roditeljima, sestri i baki na velikoj potpori tijekom studiranja.

6. Literatura

- Alatraste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A (2015) Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Mar;73(3):241-5.
- Babić T, Mahović D (2008) Parkinson's Disease – Challenges in New Drug Development. *Coll. Antropol.*32(2008) 4: 1275–1281.
- Bauer V, Aleric Z, Jancic E, Miholovic V (2011) Voice Quality in Parkinson's Disease in the Croatian Language Speakers. *Coll. Antropol.*,2011 35 (Suppl.2): 209-12.
- Becerra J, Fernández T, Roca-Stappung M, Díaz-Comas L, Galán L, Bosch J, Espino M, Moreno AJ, Harmony T (2012) Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(2):357-67.
- Bega D, Zadikoff C (2014) Complementary & Alternative Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review of Eastern Influenced Practice. *J Mov Disord.* 2014 Oct; 7(2): 57–66.
- Bené R, Antić S, Budišić M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V (2009) Parkinson's disease. *Acta Clin Croat* 2009; 48:377-380.
- Bergman H, Deuschl G (2002) Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 17(Suppl3):28-40.
- Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis V (2015) Oxidative stress and Parkinson's disease. *Neuroanat.* 2015; 9:91.
- Bobath B. *Adult Hemiplegia: Evaluation and Treatment.* 1st edition. London: William Heinemann Medical Books Ltd, 1970.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1):121–134.
- Brinar Vesna i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- Boulgarides LK, Barakatt E, Coleman-Salgado B (2014) Measuring the effect of an eight-week adaptive yoga program on the physical and psychological status of individuals with Parkinson's disease. *Int J Yoga Therap.* 2014 Sep;24:31-41.
- Chen FP, Chang CM, Shiu JH, Chiu JH, Wu TP, Yang JL, Kung YY, Chen FJ, Chern CM, Hwang SJ (2015) A clinical study of integrating acupuncture and Western

medicine in treating patients with Parkinson's disease. *Am J Chin Med.* 2015;43(3):407-23.

- Dewiputri W, Auer T (2013) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Neurofeedback: Implementations and Applications. *Malays J Med Sci.* 2013 Oct; 20(5): 5–15.
- Dobkin R, Tröster A, Rubino J, Allen L, Gara M, Mark M, Menza M (2014) Neuropsychological outcomes after psychosocial intervention for depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014, 26:1.
- Earhart G, Ellis T, Nieuwboer A, Dibble L (2011) Rehabilitation and Parkinson's disease. Dostupno na: <http://www.hindawi.com/journals/pd/rehabilitation.parkinsons/> Datum pristupa:30.3.2015.
- Edyta K, Gajewska E, Surowinska J, Lisinski P (2014) Proposition of functional examination according vojta's concept in children with scoliosis. *Scoliosis.* 2014; 9(Suppl 1): O17.
- El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Smith CH, Pawlas A, Baum S, Werner C (2002) Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Jan;72(1):31-6.
- Erickson Davis C, Anderson J, Wielinski C, Richter S, Parashos S (2012) Evaluation of Neurofeedback Training in the Treatment of Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Journal od neurotherapy*, January 2012.
- Ezendam D, Bongers RM, Jannink MJA (2009) Systematic review of the effectiveness of mirror therapy in upper extremity function. *Disabil & Rehabil* 2009; 31: 2135–2149
- Forest K, Weismer G, Turner G (1989) Kinematic, acoustic and perceptual analyses of connected speech produced by Parkinsonian and normal geriatric males. *Journal of Acoustical Society of America*, 1989, 85:2608-2622.
- Fox C, Morrison C, Ramig L, Sapis S (2002) Current perspectives on the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) for individuals with idiopathic Parkinson Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 2002, 11:111-123.
- García Ruiz PJ (2010) Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurologia* 19 :735–7.

- Gjelsvik B. (2008) The Bobath concept in adult neurology. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=NAc_X6XMdtsC&printsec=frontcover&hl=hr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false Datum pristupa:18.6.2015.
- Goberman AM, Blomgren M, Metzger E (2010) Characteristics of speech disfluency in Parkinsonian disease. *Journal of Neurolinguistics*, 2010, 23:470-478.
- Goetz C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins G, Counsell C, Giladi N, Holloway R, Moore C, Wenning G, Yahr M, Seidl L (2004) Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2004, Vol. 19, No. 9, 2004, pp. 1020 –1028.
- Gorst T (2015) Does a Bobath approach to improving postural alignment influence balance and gait in Parkinson's Disease? Northern Devon Healthcare NHS Trust Module II Basic Bobath Course February 2015.
- Hackney M, Earhart G (2010) Effects of Dance on Gait and Balance in Parkinson Disease: A Comparison of Partnered and Non-Partnered Dance Movement. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 May; 24(4): 384–392.
- Hamer M, Chida (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine* 2009, Vol 39, no.1, pp.3-11.
- Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney (2005) Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.*, 20: 190-199, 2005.
- 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.
- Ivanovic N, Barun I, Jovanovic N (2014) Art terapija- teorijske postavke, razvoj i klinička primjena. *Soc. psihijat.* 2014, 42:190-198
- Keitel A, Ferrea S, Sudmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L (2013) Expectation Modulates the Effect of Deep Brain Stimulation on Motor and Cognitive Function in Tremor-Dominant Parkinson's Disease. *PloS ONE* 8 (12):e81878.
- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, Andersen KK, Christensen J, Schernhammer ES, Hansen J, Wermuth L, Rod NH, Olsen JH (2015) Lifestyle, family history, and risk of

idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study. *Am J Epidemiol.* 2015 May 15;181(10):808-16.

- Klein S, Bayard C, Wolf U (2014) The Alexander Technique and musicians: a systematic review of controlled trials. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14: 414.
- Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I (1984) Selective nigral toxicity after systematic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984; 292: 390-4.
- Lindholm B, Hagell P, Hansson O, Nilsson M (2014) Factors associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2014: 14:19.
- Massano J, Bhatia K (2012) *Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jun; 2(6): a008870.
- Massano J, Costa F, Nadais G (2008) Teaching neuroImage: MRI in multiple system atrophy: "hot cross bun" sign and hyperintense rim bordering the putamina. *Neurology.* 2008 Oct 7; 71(15):e38.
- Ministarstvo zdravlja. Svjetski dan Parkinsonove bolesti 11.travnja 2012. Dostupno na:http://www.zdravlje.hr/novosti/ostale_vijesti/svjetski_dan_parkinsonove_bolesti_11_travnja_u_hrvatskoj_je_danas_izmedu_10_000_i_12_000_oboljelih_no_ucestalost_raste_sa_starenjem_populacije. Datum pristupa: 18.6.2015.
- Modugno F, Lena F, Di Biasio G, Cerrione S, Ruggieri F (2013) A clinical overview of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Archives Italiennes de Biologie* 2013, 151: 148-168.
- Murray D, Sacheli M, Eng J, Stoessl J (2014) The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Murray et al. Translational Neurodegeneration* 2014, 3:5.
- Nombela C, Grahn JA, Re+ae CL; Barker A, Owen AM, Rowe JB (2013) How often does music and rhythm improve patient's perception of motor symptoms in Parkinson's disease? *J Neurol*, 2013 May; 260(5): 1404-1405.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. (2008) Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord (Suppl 3)*; S548-59.

- O’Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., Massey L.A., Silveira-Moriyama L., Lees A.J (2008) Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson’s disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.*, 23: 101-106, 2008.
- Perić M, Telarović S (2012) Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti, *Neurol. Croat.* Vol. 61, 1-2, 2012.
- Puh U, Hlebs S (2013) The effects and underlying mechanisms of mirror therapy – literature. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 410–18.
- Raine (2006) The current theoretical assumptions of the Bobath Concept as determined by the members of BBTA. *Physiotherapy Theory and Practice*, 23 (3), 137–152.
- Raine S, Meadiws L, Ellerington M. *Bobath Concept Theory and Clinical Practice in Neurological Rehabilitation*. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom, 2009.
- Relja M (2013) Depression and pain in Parkinson's disease. *Acta Clin Croat.* 2013, Vol.52 (Suppl. 1).
- Relja M (2004) Parkinsonova bolest - etiologija, dijagnostika i liječenje, *Medix*, 2004, Broj 52.
- Rodriguez M, Morales I, Rodriguez-Sabate C, Sanchez A, Castro R, Brito JM, Sabate M (2014) The degeneration and replacement of dopamine cells in Parkinson's disease: the role of aging. *Front Neuroanat.* 2014; 8():80.
- Sackley C, Smith C, Rick C, Brady M, Ives N, Patel N, Roberts H, Dowling F, Jowett S, Wheatly K, Patel S, Kelly D, Sands G, Clarke C (2014) Lee Silverman Voice Treatment versus standard NHS speech and language therapy versus control in Parkinson's disease. *Trials*, 2014; 15:213.
- Sang-Myung C, Bo-Kyung C, Hye-Ryun S, Geon Lee, Woo Kim J (2013) The Efficacy of Exercise Programs for Parkinson's Disease: Tai Chi versus Combined Exercise. *J Clin Neurol.* 2013 Oct; 9(4): 237–243.
- Sardelić S, Farago E (2012) Procjena govora i glasa kod bolesnice oboljele od Parkinsonove bolesti. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2012, Vol 48, br.2:98-108.
- Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE (2010) When does Parkinson disease start? *Arch neurol.* 2010 Jul;67(7):798-801.

- Schleichkorn, J. *The Bobaths: A Biography of Berta and Karel Bobath*. NDTA and Therapy Skill Builders, Tuscon, 1992.
- Schweizer E (2000) Der unterschied zwischen der Vojta terapie und anderen krankengymnastischen Therapiemethoden. *Krankengymnastik* 2000; 52 (4): 640-6.
- Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, Silveira-Moriyama L, Schneider SA, Kägi G, Palomar FJ, et al. (2010) Distinguishing Sweed's patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 25: 560–569.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE (2000) Anxiety disorder and depressive disorder preceding Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord* 15:669-77.
- Sinanović O, Hudić J, Zukić S, Kapidžić A, Zonić L, Vidović M (2015) Depression and dementia in Parkinson's disease. *Acta Clin Croat*. 2015 Mar;54(1):73-6.
- Skočilić Kotnik S (2012) Vojta princip u djece s neurorazvojnim poremećajima. *Paediatr Croat*. 2012; 56 (Supl 1): 227-231.
- Song J, Sigward S, Fisher B, Salem J (2012) Altered Dynamic Postural Control during Step Turning in Persons with Early-Stage Parkinson's Disease. Dostupno na: <http://www.hindawi.com/journals/pd/2012/386962/> Datum pristupa: 30.3.2015.
- Stamelou M, Bhatia KP (2015) Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin* 2015 Feb;33(1):39-56.
- Strutt A, Lai E, Jankovic J, Atassi F, Soety E, Levin H, Grossman R, York M (2009) Five year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surg Neurol*. 2009 May; 71(5): 551–558.
- Šimić G (2007) "Zrcalni neuroni" i važnost socijalne uključenosti dementnih bolesnika u "ponovnom" učenju. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/1444/Zrcalni-neuroni-i-vaznost-socijalne-ukljucenosti-dementnih-bolesnika-u-ponovnom-ucenju.html> Datum pristupa: 20.6.2015.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM et al. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
- Telarovic S, Telarovic I, Begic D (2011) Parkinsonova bolest i depresija. *Socijalna psihijatrija* 2011, 39(4):243-8.

- Telarović S (2013) Parkinsonova bolest: specifični oblici rehabilitacije. *Neurol Croat* 2013; 62(Suppl 5): 70-71.
- Tillerson JL, Cohen AD, Caudle WM, Zigmond MJ, Schallert T, Miller GW (2002) Forced nonuse in unilateral Parkinsonian rats exacerbates injury. *Journal of neurosci*, 2002, Vol.22, no.15, pp.6790-6799.
- Trinh J, Farrer M (2013) Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013 Aug; 9(8):445-54.
- Trkanjec Z (2010) Parkinson's disease in the last 50 years. *Acta Clin Croat*, Vol. 49, (Suppl) No.2, 2010.
- Vojta V. *Die zerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter*. 8. izd. Stuttgart, Thieme Verlag, 2008.
- Vuletić V (2012) *Narušena kontrola pokreta*, *Vaše zdravlje* broj 84 lipanj/srpanj 2012. Dostupno na: <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/2505/>. Datum pristupa: 30.3.2015.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern M.B (2003) Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 16:178-83.
- Williams N, Okun M (2103) Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest*. 2013 Nov 1; 123(11): 4546–4556.
- Wolters E, Braak H (2006) Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm* 70:309-19.

7. Životopis

Rodena sam 25. svibnja 1988. godine u Varaždinu gdje sam pohađala osnovnu školu. Maturirala sam 2007. godine u Prvoj gimnaziji Varaždin, opći smjer te sam iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Moje interesno područje je neurologija. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno francuskim i njemačkim jezikom.