

Pulmološke komplikacije u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Đuzel, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:465892>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirta Đuzel

Pulmološke komplikacije u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

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 2021./2022.

POPIS OZNAKA I KRATICA

- CBD- kortikobazalna degeneracija (engl. *corticobasal degeneration*)
- COMT- katehol-o-metiltransferaza
- COVID-19- koronavirusna bolest (20)19 (engl. *Coronavirus infectious disease 19*)
- CPAP- engl. *continuous positive airway pressure*
- CT- kompjuterizirana tomografija
- DBS- duboka moždana stimulacija (engl. *deep brain stimulation*)
- DLT- demencija Lewyjevih tjelešaca
- EMST- vježbe snage ekspiratornih mišića (engl. *expiratory muscle strength training*)
- FEV1- funkcionalni ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
- FVC- funkcionalni vitalni kapacitet
- IMST- vježbe snage inspiratornih mišića (engl. *inspiratory muscle strength training*)
- MAO-B- monoamino oksidaza B
- MDS- engl. *movement disorder society*
- MIBG- metaiodobenzilgvanidin
- MR- magnetska rezonancija
- MSA- multipla sistemska atrofija
- PB- Parkinsonova bolest
- PEF- vršni ekspiratorni protok (engl. *Peak expiratory flow*)
- PET- pozitronska emisijska tomografija
- PSP-progresivna supranuklearna paraliza
- RBD- poremećaji REM faze spavanja (engl. *REM Sleep Behaviour Disorder*)
- REM- engl. *rapid eye movement*
- SARS-CoV2- akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2

- SPECT- scintigrafija (engl. *single photon emission computed tomography*)
- UAO- opstrukcija gornjih dišnih puteva (engl. *upper airway obstruction*)
- VC- vitalni kapacitet

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Parkinsonova bolest.....	2
4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti.....	3
4.2. Etiologija	4
4.3. Patofiziologija i patologija	5
4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti	6
4.4.1. Motorički simptomi	6
4.4.2. Nemotorički simptomi	8
4.5. Dijagnoza	9
4.6. Liječenje	11
4.6.1. Farmakoterapija	11
4.6.2. Kirurško liječenje.....	12
4.6.3. Fizikalna terapija i drugi oblici liječenja	12
5. Pulmološke komplikacije Parkinsonove bolesti	13
5.1. Opstruktivne smetnje.....	14
5.2. Restriktivne smetnje.....	16
5.3. Centralna respiratorna disfunkcija	17
5.4. Apneja u snu.....	18
5.5. Komplikacije uzrokovane lijekovima	19
5.6. Aspiracijska pneumonija	20
5.7. Pristup pulmološkim komplikacijama.....	21
6. COVID-19 i Parkinsonova bolest.....	23
6.1. Utjecaj COVID-19 na kliničku sliku Parkinsonove bolesti	24
7. Zaključak	25
8. Zahvale	26
9. Literatura	27
10. Životopis	33

1. Sažetak

Naslov rada: Pulmološke komplikacije u bolesnika s Parkinsonovom bolešću

Autor: Mirta Đuzel

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, pulmološke komplikacije, respiratorna disfunkcija

Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća progresivna neurodegenerativna bolest karakterizirana propadanjem dopaminergičkih neurona kompaktnog dijela substancije nigre i posljedičnim manjkom dopamina. Osim karakterističnih motoričkih simptoma koji uključuju rigidnost, bradikinezu, tremor i posturalnu nestabilnost, PB obilježavaju i nemotorički simptomi među koje spadaju pulmološke komplikacije i disfunkcija. Iako su simptomi pulmoloških komplikacija opisani već i pri prvom opisu PB, nažalost su još uvijek nepoznati, nedovoljno istraženi pa time i neliječeni. Pacijenti s PB imaju visok rizik za razvoj pulmoloških komplikacija zbog naravi bolesti, ali i zbog terapije koja se koristi za liječenje.

Simptomi respiratorne disfunkcije mogu biti prisutni od ranih stadija PB, no obično se pogoršavaju kako bolest napreduje. Među navedene komplikacije spada dispneja, smanjena učinkovitost kašlja, restriktivne i opstruktivne smetnje, hipoksija, hiperkapnija, apneja, aspiracijska pneumonija i respiratorno zatajenje. Točan patofiziološki mehanizam pulmoloških komplikacija u bolesnika s PB nije poznat, ali među moguće spada neurodegeneracija, rigidnost, bradikineza i oštećena motorička kontrola.

Pulmološke komplikacije negativno utječu na kvalitetu života pacijenata s PB, ograničavaju fizičku aktivnost, dodatno narušavaju kliničku sliku i čest su uzrok hospitalizacija pacijenata s PB, a aspiracijska pneumonija predstavlja jedan od najčešćih uzroka smrti u ovih bolesnika.

Još uvijek ne postoje preporuke i smjernice za dijagnostiku i liječenje ovih komplikacija.

2. Summary

Title: Pulmonary complications in patients with Parkinson's disease

Autor: Mirta Duzel

Key words: Parkinson's disease, pulmonary complications, respiratory dysfunction

Parkinson's disease (PD) is the second most common progressive neurodegenerative disease characterised by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Apart from the characteristic motor symptoms such as rigidity, bradykinesia, tremor, and postural instability, PD is characterized by nonmotor symptoms that include pulmonary complications and dysfunction. Although the symptoms of pulmonary complications have already been noted in the first description of PD, unfortunately, they are still unknown, insufficiently researched, and thus untreated. Patients with PD have a high risk of developing pulmonary complications due to the nature of the disease and the therapy used for treatment.

Symptoms of respiratory dysfunction may be present from the early stages of PD, but usually, worsen as the disease progresses. These complications include dyspnoea, decreased cough efficacy, restrictive and obstructive disorders, hypoxia, hypercapnia, apnoea, aspiration pneumonia, and respiratory failure. The exact pathophysiological mechanism of pulmonary complications in patients with PD is unknown, but possible mechanisms include neurodegeneration, rigidity, bradykinesia, and impaired motor control.

Pulmonary complications negatively affect the quality of life of patients with PD, limit physical activity, impair the symptoms, and are a common cause of hospitalisation of patients with PD. Furthermore, aspiration pneumonia is one of the most common causes of death in patients with PD.

There are still no guidelines for the diagnosis and treatment of these complications.

3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća kronična progresivna neurodegenerativna bolest. Uzrokovana je degeneracijom dopaminergičkih neurona kompaktnog dijela supstancije nigre (1). Učestalost ove bolesti veća je u starijoj životnoj dobi i prevalencija u populaciji iznad 60 godina iznosi 1% (2).

Iako etiologija PB još uvijek nije razjašnjena, danas je najprihvaćenija multifaktorijalna hipoteza prema kojoj se smatra kako bolest nastaje kao rezultat interakcije genskih i okolišnih čimbenika. Bolest se može klinički manifestirati u dva osnovna tipa- tremor dominantna PB koju primarno karakterizira tremor u mirovanju te akinetičko-rigidni tip, kao i mješoviti tip. Glavni motorički simptomi PB su akinetički tremor, bradikineza, rigor i posturalna nestabilnost, a osim motoričkih javljaju se i nemotorički simptomi, primjerice depresija, kognitivna deterioracija, demencija, halucinacije, poremećaji autonomnih funkcija, poremećaji njuha, spavanja, bol i dr.

Liječenje PB bolesti je simptomatsko i temelji se poboljšanju i kontroli motoričkih i nemotoričkih znakova i simptoma (1, 3).

Cilj ovog rada je pobliže istražiti i prikazati pulmološke komplikacije PB, kao jedne od manje istraženih i manje poznatih komplikacija. Također, u radu će se analizirati i posljedice bolesti COVID-19 u osoba s PB.

4. Parkinsonova bolest

PB je kronična progresivna neurodegenerativna bolest karakterizirana degeneracijom dopaminergičkih neurona kompaktnog dijela crne tvari (1). Druga je najčešća neurodegenerativna bolest, a obično se javlja kod osoba između 55 i 65 godina. Prevalencija u općoj populaciji iznosi 0,3%, dok u populaciji starijih od 60 godina prevalencija iznosi 1% (2). Prvi put ju je opisao engleski liječnik James Parkinson 1817. godine u eseju o „drhtajućoj paralizi“ (engl. *An Essay on the Shaking Palsy*) (3).

Etiologija PB, unatoč opsežnim istraživanjima, do danas nije poznata. Danas je najprihvaćenija multifaktorijalna hipoteza prema kojoj se smatra kako bolest nastaje kao rezultat interakcije genskih i okolišnih čimbenika pri čemu dolazi do disfunkcije mitohondrija, stvaranja slobodnih radikala, oksidativnog stresa i posljedično do propadanja neurona (1).

Glavni simptomi PB su akinetički tremor, bradikineza, rigor i posturalna nestabilnost (gubitak posturalnih refleksa) (4). Međutim, navedeni simptomi mogu se javiti i u velikom broju drugih neurodegenerativnih bolesti pa se ta stanja zajednički zovu parkinsonizam.

Osim navedenih motoričkih simptoma, u PB se pojavljuje i drugi, tzv. nemotorički simptomi u koje spadaju depresija, kognitivna deterioracija, demencija, halucinacije, poremećaji autonomnih funkcija i drugi (1).

4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

PB je iza esencijalnog tremora najčešća bolest u skupini poremećaja pokreta, a druga je najčešća neurodegenerativna bolest, iza najčešće Alzheimerove bolesti. Prevalencija PB je 1-2 na 1000 stanovnika, a zahvaća oko 1% populacije iznad 60 godina. Rijetka je kod osoba mlađih od 50 godina, dok joj prevalencija raste s dobi i doseže 4% u najvišim dobnim skupinama (85 i više godina). Godišnja incidencija iznosi 5 do 35 novooboljelih na 100.000 pojedinaca, a kao i prevalencija, raste s dobi i bolest najčešće nastupa u dobi od 55-60 godina (5). Osim dobnih razlika, postoje i razlike u spolu, rasi i etničkoj pripadnosti. PB je nešto češća u muškaraca nego u žena, te je češća kod bijelaca i Latinoamerikanaca nego kod Azijata i Afrikanaca (6).

Projekt *The Global Burden of Diseases* procjenjuje kako trenutno 6.2 milijuna ljudi ima PB te da ona spada među najbrže rastuće neurološke poremećaje.

Prema projekcijama Projekta, broj osoba s PB će se udvostručiti do 2040.godine (7). U Republici Hrvatskoj, u 2019. godini, 458 osoba je umrlo od PB, od toga 237 muškaraca i 221 žena (8).

4.2. Etiologija

Točna etiologija PB do danas još nije poznata. Trenutno najprihvaćenija teorija jest tzv. „multifaktorijska hipoteza“ prema kojoj PB nastaje uslijed složene interakcije genskih i okolišnih čimbenika (1).

Među glavne rizične čimbenike za razvoj PB spadaju starija životna dob, muški spol i bijela rasa koji su ujedno i nepromjenjivi čimbenici rizika.

Genetski čimbenici također spadaju u nepromjenjive čimbenike rizika. Na ulogu genetike u razvoju PB ukazuje povećan rizik kod pozitivne obiteljske anamneze i monogenske forme bolesti (9). Do sada je otkriveno 100 genskih lokusa koji imaju klinički značajnu povezanost s nastankom PB, te preko 20 monogeničkih tipova PB. U okolišne rizične čimbenike spada izloženost pesticidima, teškim metalima, život u ruralnim sredinama, bavljenje poljoprivredom i prethodne traumatske ozljede mozga. S druge strane, u protektivne čimbenike rizika spada pušenje, konzumacija kofeina, tjelevožnja te visoki serumski urati (4).

4.3. Patofiziologija i patologija

Točan patofiziološki mehanizam nastanka bolesti nije poznat, ali poznati su osnovni mehanizmi zbog kojih nastaju karakteristični simptomi. *Postmortem* studijama dokazano je kako PB nastaje zbog gubitka dopaminergičkih neurona kompaktnog dijela supstancije nigre, locusa coeruleusa i u ostalim neuronskim populacijama. Prema Braakovoj studiji, prve promjene nastaju u tegmentumu ponsa, produženoj moždini i olfaktornomotoričkom bulbusu (Braak stadij 1 i 2). Promjene u ovim strukturama uzrokuju hiposmiju i poremećaje sna, te predstavljaju presimptomatsku fazu. Promjene potom napreduju rostralno do supstancije nigre i mesencephalona pri čemu dolazi do razvoja karakterističnih motoričkih simptoma (Braak stadij 3 i 4). U kasnim stadijima dolazi do zahvaćanja korteksa i prisutni su i motorički i nemotorički simptomi (stadij 5 i 6) (4,1).

Dvije glavne teorije koje objašnjavaju zašto dolazi do gubitka neurona jesu teorija nakupljanja Lewyjevih tjelešaca i mitohondrijske disfunkcije (10). Alfa-sinuklein je protein koji se normalno nalazi u živčanom sustavu, lokaliziran u presinaptičkim krajevima neurona. Funkcija alfa-sinukleina još nije do kraja razjašnjena (11). Abnormalno savijeni alfa-sinuklein postaje netopljiv i formiraju se intracelularne inkluzije nazvane Lewyjeva tjelešca i Lewyjevi neuriti. Takve inkluzije se smatraju toksičnima za neurone i posljedično dovode do smrti neurona.

Alternativna hipoteza Lewyjevoj patologiji jest mitohondrijska disfunkcija. U nekim nasljednim tipovima PB dolazi do mutacije proteina koji su vezani uz mitohondrije i njihovu funkciju. Osim toga neki od okolišnih toksina koji su povezani s PB direktno djeluju kao inhibitori elektronskog transportnog lanca mitohondrija (10). Ostali mogući patofiziološki mehanizmi neurodegeneracije jesu disfunkcija lizosoma ili disfunkcija vezikularnog transporta, neuroinflamacija ili patologija u sinaptičkom transportu. Novije spoznaje ukazuju i na patologiju prisutnu i u Alzheimerovoj bolesti kao što je nakupljanje beta-amiloidinih plakova i tau-proteinskih snopića. Svi navedeni mehanizmi najvjerojatnije djeluju sinergistički i posljedično dovode do programirane stanične smrti ili nekroze neurona i time do ireverzibilnih oštećenja karakterističnih za PB (4, 12).

4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti

U kliničkoj slici PB vodeći motorički simptomi su tremor u mirovanju, rigidnost, bradikineza i posturalna nestabilnost. Ostali motorički simptomi uključuju „smrzavanje“ hoda, poteškoće govora i gutanja.

Nemotorički simptomi su promjene raspoloženja, spavanja i osjeta, kognitivna disfunkcija i demencija, autonomni poremećaji i dr. (13).

PB se može klinički manifestirati u dva osnovna tipa - tremor dominantna PB koju karakterizira tremor u mirovanju te akinetičko-rigidni tip i mješoviti tip karakteriziran podjednako zastupljenim tremorom, akinezom i rigidnosti (1, 14).

4.4.1. Motorički simptomi

Motorički simptomi PB dijele se na primarne i sekundarne motoričke simptome. U primarne motoričke simptome pripadaju tremor, bradikinezija, rigidnost i posturalna nestabilnost.

Tremor predstavlja nevoljne, ritmične pokrete tjelesne muskulature. Jedan je od četiri kardinalna simptoma PB, međutim nemaju svi pacijenti s PB tremor. Javlja se kada osoba miruje i obično se suprimira kada se započne neku aktivnost. Ovakav tip tremora zove se tremor u mirovanju ili statički tremor. Najčešće je frekvencije između 4 i 6 Hz i izražen je u distalnim dijelovima gornjih ekstremitet. Tremor nalikuje na pokrete brojanja novca ili valjanje pilula s alternirajućim kretnjama palca i kažiprsta. U početnim stadijima bolesti javlja se na jednoj strani tijela, no kako bolest napreduje može zahvaćati obje strane. Osim na distalnim dijelovima ekstremiteta, može se javiti i u mandibuli i usnama (1, 13).

Bradikineza označava osiromašenje i usporenje kretnji. Osim toga, kretnje su smanjene amplitude i brzine. Manifestira se problemima kod obavljanja svakodnevnih

aktivnosti, posebice aktivnosti koje zahtijevaju pokrete fine motorike kao što je pisanje, vezanje cipela, ili zakopčavanje gumba. Uz to, reducirane su automatske kretnje, muskulatura lica je slabije pokretljiva, smanjena je gestikulacija i treptanje (15). Bradikineza se može dokazati ispitivanjem dijahohokineze (brzih alterirajućih pokreta, pri čemu je prisutna usporenost i smanjena amplituda pokreta (16).

Rigidnost je povišen tonus koji se očituje tijekom izvođenja pasivnih kretnji. Može se manifestirati kao rigidnost zupčanika (kada uz rigidnost postoji i tremor), ili kao rigidnost "olovne cijevi" (17). Tonus je povišen u svim mišićima, međutim, najizraženiji je u trupu, vratu i ekstremitetima. Obično je izraženija ujutro i može dovesti do bolova i nelagode (13).

Posturalna nestabilnost je posljedica gubitka posturalnih refleksa i javlja se u kasnijim stadijima bolesti. Osoba otežano održava ravnotežu tijekom stajanja ili hodanja te ima smetnje koordinacije. Javlja se propulzija, padanje prema naprijed i retropulzija, padanje prema natrag. Posturalna nestabilnost je jedan od najčešćih uzroka padova kod osoba s PB, zbog utjecaja na koordinaciju i ravnotežu koordinaciju i ravnotežu.

Sekundarni motorički simptomi rezultat su preklapanja i napredovanja primarnih motoričkih simptoma. U sekundarne simptome ubrajamo redukciju automatskih kretnji, "smrzavanje" hoda, mikrografiju, hipomimiju, festinaciju (sve brži kretanje sve sitnijim koracima), naglu nemogućnost kretanja, pognut stav, posturalne deformitete, dizatriju, hipofoniju te disfagiju (13, 17).

4.4.2. Nemotorički simptomi

Osim karakterističnih motoričkih simptoma, PB obilježava i niz nemotoričkih simptoma koji su često prisutni godinama prije pojave motoričkih simptoma. Ovi simptomi često ostaju neprepoznati i nedijagnosticirani (18).

Nemotorički simptomi su među ostalim, autonomna disfunkcija, kognitivne neurobihevioralne promjene, senzorni poremećaji, poremećaji spavanja i plućna disfunkcija.

Senzorni poremećaji česti su simptomi PB. To su, između ostalog, olfaktorna disfunkcija, parestezije i bolovi različite lokalizacije. Hiposmija je rani marker PB, a javlja se prije motoričkih simptoma. Nalazi se kod većine oboljelih od PB.

Autonomna funkcija je često poremećena u PB, a gotovo svaki dio autonomnog živčanog sustava može biti zahvaćen. Može se javiti u bilo kojem stadiju bolesti, a neki od simptoma autonomne disfunkcije mogu biti prisutni i godinama prije pojave motorne disfunkcije. Ortostatska hipotenzija je često prisutna, može se javiti u čak 60% oboljelih. Osim toga, često je prisutna i gastrointestinalna disfunkcija poput disfagije, prekomjernog slinjenja, gastropareze i crijevne disfunkcije, zatim poremećaji znojenja, erektilna disfunkcija, urinarna disfunkcija te respiratorna disfunkcija.

Osobe koje boluju od PB često pate od raznih afektivnih poremećaja od kojih je najčešća depresija, zatim apatija, anksioznost i halucinacije. Većina pacijenata ima u neki oblik kognitivne disfunkcije, a demencija je prisutna u više od 50% pacijenata. Osim kognitivnih i afektivnih poremećaja pacijenti mogu pokazivati različite oblike impulzivnog ponašanja, kao što je kompulzivno jedenje, hiperseksualnost, patološko kockanje i kompulzivno kupovanje (17,19).

Poremećaji spavanja se javljaju u oko 90% pacijenata s PB (19). Poremećaji spavanja u PB obuhvaćaju čitav spektar poremećaja, a među najčešćima jesu insomnija, napadaji spavanja, fragmentirano spavanje, pretjerana dnevna pospanost i poremećaji REM faze spavanja (RBD).

4.5. Dijagnoza

Dijagnoza PB je klinička i temelji se na detaljnoj anamnezi i neurološkom statusu. (21). Prema MDS kriterijima iz 2015. godine, dijagnoza PB se postavlja kada je uz bradikinezu prisutna i rigidnost i/ili akinetički tremor, a uz odsutnost atipičnih znakova (*“red flags”*) koje upućuju na alternativnu dijagnozu. Uz to, trebaju biti prisutna barem dva od sljedećih potpornih kriterija: dobar odgovor na levodopu, diskinezije uzrokovane levodopom, hiposmija, srčana denervacija na MIBG (metaiodobenzilgvanidinska scintigrafija) i asimetričan početak simptoma (16).

Dijagnostički postupnik stoga obuhvaća nekoliko koraka. U prvom koraku, kao što je ranije navedeno, potrebno je utvrditi radi li se o parkinsonizmu, točnije, je li prisutna bradikinezija uz tremor u mirovanju i/ili rigidnost. U drugom koraku je potrebno razlučiti PB od drugih uzroka parkinsonizma kao što je multipla sistemska atrofija (MSA), kortikobazalna degeneracija (CBD), demencija Lewyjevih tjelešaca (DLT) i progresivna supranuklearna paraliza (PSP) (20).

Dodatne dijagnostičke pretrage pomažu pri dijagnozi prvenstveno isključujući druge neurološke ili vaskularne poremećaje koje imaju slične simptome. Magnetska rezonancija (MR) i kompjuterizirana tomografija (CT) mozga koriste se za razlikovanje PB i atipičnog parkinsonizma. Transkranijski dopler koristan je za otkrivanje hiperehogenosti supstancije nigre koja može biti prisutna u ranoj fazi PB. DaT snimanje posebnom metodom scintigrafije (SPECT) s radionuklidom koristi se za razlikovanje od distoničkog tremora, esencijalnog tremora, vaskularnog i ostalih oblika parkinsonizma. Uz to se može koristiti i pozitronska emisijska tomografija (PET) fluorodopom koja može prikazati smanjenu dopaminergičku aktivnost u bazalnim ganglijima (20,21).

Pronalazak specifičnih biomarkera za PB omogućio bi otkrivanje bolesti i postavljanje dijagnoze u ranim stadijima bolesti. Potencijalni biomarkeri uključuju određivanje olfaktorne funkcije i poremećaja REM faze spavanja, SPECT i PET snimanja koja, kao što je navedeno, mogu prikazati gubitak dopaminergičkih neurona, potom

imunohistokemijsko testiranje na fosforilirani i agregirani α -sinuklein u enteričkom živčanom sustavu, autonomnim živčanim vlaknima u slinovnicama i koži. Uz to, ispituju se i razni drugi markeri poput metabolita dopamina, hipokretin, reaktivni oblici kisika, aktivnost proteasoma i kaspaza, apolipoprotein i mikro RNA (22, 23).

4.6. Liječenje

Liječenje PB je simptomatsko. Usmjereno na poboljšanje i kontrolu motoričkih i nemotoričkih znakova i simptoma. Trenutno ne postoji lijek koji bi imao utjecaj na progresiju bolesti i zaustavljanje propadanja neurona. Liječenje je individualno ovisno o dobi i stupnju težine bolesti, a sastoji se od farmakoterapije, kirurškog liječenja i fizikalne terapije. (24)

4.6.1. Farmakoterapija

Tradicionalni pristup liječenju PB obično započinje farmakološkom nadoknadom dopamina. Kao prva linija terapije koristi se levodopa, agonisti dopamina i inhibitori monoamino-oksidge B (MAO-B) (25).

Odabir terapije treba biti individualan i treba uzeti u obzir različite faktore, kao što je izraženost simptoma, funkcionalnost i sposobnost izvođenja uobičajenih aktivnosti, dob bolesnik, ali i njegove preferencije. S farmakološkim liječenjem se započinje kada simptomi smanjuju funkcionalnost osobe.

Kao inicijalna terapija na početku bolesti koriste se MAO i dopaminski agonisti. U kasnijim fazama bolesti i kod starijih osoba u početnim stadijima bolesti inicijalna terapija jest levodopa (2). Svaki pripravak levodopa sadrži i inhibitori enzima dopa-dekarboksilaze (karbidopa, benserazid), kako bi se spriječila razgradnja levodope i umanjile nuspojave.

Smanjenje učinka levodope događa se nakon nekoliko godina uporabe lijeka. Dolazi do gubitka učinkovitosti lijeka prije uzimanja druge doze, "on-off" simptoma i diskinezija. U tom slučaju može se mijenjati doza, dodati agonist dopamina, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor ili amantadin. U uznapredovaloj fazi, za bolju kontrolu motoričkih oscilacija, mogu se primjenjivati i supkutane injekcije apomorfina ili crpke s primjenom lijeka u jejunum putem jejunostome (levodopa+ karbidopa gel ili levodopa+karbidopa+entakapon gel).

Za liječenje anksioznosti u osoba s PB mogu se koristiti benzodiazepini, a za liječenje halucinacija i drugih psihotičnih manifestacija koriste se atipični neuroleptici (1).

4.6.2. Kirurško liječenje

U uznapredovaloj fazi PB može se koristiti i kirurško liječenje. Ono uključuje duboku moždanu stimulaciju (DBS), palidotomiju (stereotaksijska ablacija poseroventralnog dijela globusa pallidusa) i talamotomiju (1).

DBS je metoda pri kojoj se izvodi električna stimulacija talamusa, subtalamičke jezgre ili globusa pallidusa preko neurostimulatora i implantiranih elektroda.

DBS je korisna metoda liječenja kod pacijenata s PB koji još reagiraju na liječenje levodopom, ali imaju komplikacije kao što su "off" periodi ili diskinezije koje ne odgovaraju na terapiju, kao i izraženi tremor (24).

4.6.3. Fizikalna terapija i drugi oblici liječenja

Fizikalna terapija i tjelovježba važne su sastavnice terapije PB. Cilj fizikalne terapije jest održati i poboljšati pokretljivost, smanjiti rigiditet, poboljšati koordinaciju i spriječiti kontrakture. Različite vrste tjelovježbe djeluju pozitivno na simptome PB. Među njima se ističe aerobni trening, vježbe ravnoteže te vježbe izdržljivosti (26, 27). Osim fizikalne, u liječenju PB važna je i radna i govorna terapija kako bi se poboljšala kvaliteta života i samostalnost pacijenata (24).

5. Pulmološke komplikacije Parkinsonove bolesti

Respiratorna disfunkcija predstavlja relativno nepoznatu komplikaciju PB. Simptomi poput slabosti respiratorne muskulature, dispneje, stridora, ili simptoma disfunkcije gornjeg dišnog sustava mogu biti prisutni već na početku bolesti (27).

Točan uzrok respiratorne disfunkcije nije poznat, ali se smatra kako je uzrokovan neurodegeneracijom i oštećenom motoričkom kontrolom (28).

Pulmološke komplikacije čest su uzrok hospitalizacija pacijenata s PB, a respiratorna disfunkcija dovodi do povećanog morbiditeta i mortaliteta, ali i do sniženja kvalitete života. (29) Pacijenti s PB imaju visok rizik za pojavu respiratornih komplikacija zbog prirode same bolesti, ali i zbog lijekova koji se koriste u terapiji. Gubitak dopaminergičkih neurona u PB dovodi do multisustavne bolesti u kojoj pacijenti mogu, između ostalog, imati promijenjene ventilacijske parametre u smislu restriktivnih, ali i opstruktivnih smetnji. Restriktivne smetnje nastaju zbog rigidnosti prsnog koša i bradikineze, dok opstruktivne smetnje nastaju zbog opstrukcije gornjih dišnih puteva. Liječenje levodopom može dovesti do diskinezija pa tako i svojevrstne "respiratorne" diskinezije što osobama s PB može dodatno otežavati disanje, a liječenje ergot derivatima može dovesti do plućne fibroze. Osim toga, aspiracijska pneumonija jedan je od glavnih uzroka smrti bolesnika s PB (30).

Respiratorna disfunkcija povezana je s težinom PB, vremenom koje je prošlo od postavljanja dijagnoze i "off" periodima (31).

Slabost respiratornih mišića može se manifestirati i u ranim stadijima bolesti, dok se druge respiratorne komplikacije poput opstruktivnih i restriktivnih smetnji uglavnom manifestiraju u kasnijim stadijima bolesti (32). Simptomi i znakovi respiratorne disfunkcije opisani kod pacijenata s PB uključuju kašalj, neučinkovitost kašlja, dispneju, pneumoniju, aspiraciju, netoleranciju napora, hipofoniju, atelektazu, hipoksiju, hiperkapniju, sleep apneu s posljedičnom dnevnom somnolencijom i akutno respiratorno zatajenje (33).

Već je James Parkinson u svom eseju "*An Essay on the Shaking Palsy*" opisao simptome respiratorne disfunkcije, no iako je respiratorna disfunkcija rano prepoznata, nažalost se i dalje o tome ne zna mnogo (29).

Pulmološke komplikacije utječu na kvalitetu života pacijenata s PB, posebice jer dodatno reduciraju njihovu fizičku aktivnost i time narušavaju funkcionalni status (27).

5.1. Opstruktivne smetnje

Opstruktivne smetnje disanja predstavljaju skupinu bolesti u kojima pacijenti imaju poteškoće pri izdisanju sa sniženim funkcionalnim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi (FEV1) i sniženim Tiffeneau-Pinelli indeksom (FEV1/FVC) (34).

Oko 70% pacijenata s PB ima opstrukciju gornjih dišnih puteva (UAO, engl. *Upper airway obstruction*) koja se može manifestirati kao stridor, hipofonija i dispneja.

Postoje dva glavna tipa UAO. Prvi tip je “respiratorno treperenje” karakterizirano opstrukcijom gornjih dišnih puteva sa superponiranim brzim oscilacijama supraglotičkih struktura i glasnica. Ove ritmičke oscilacije vremenski su povezane i slične tremoru u mirovanju i mogu se verificirati endoskopski. Drugi tip je karakteriziran naglim i iregularnim promjenama protoka zraka koje ponekad ukazuju na potpunu opstrukciju. Točan uzrok UAO nije poznat, ali najvjerojatnije se radi o lezijama u bazalnim ganglijima koji dovode do promjena u odgovoru respiratornih mišića na agonističke i antagonističke impulse.

Ograničen protok zraka, bradikineza i disfunkcionalna kontrakcija poprečno-prugastih mišića gornjih dišnih puteva dovode do retencije sekreta, atelektaza i posljedično aspiracijske pneumonije.

Terapija levodopom i apomorfinom poboljšava simptome opstrukcije gornjih dišnih puteva (33).

Uz opstrukciju gornjih dišnih puteva, pacijenti s PB također mogu imati i opstruktivne smetnje donjih dišnih puteva. Opstrukcija donjih dišnih puteva mogla bi biti uzrokovana rigiditetom, otporom pasivnoj mobilizaciji i artrozom cervikalne

kralježnice. Kliničke manifestacije opstrukcije uključuju wheezing i snižen vršni ekspiratorni protok (PEF, engl. *Peak expiratory flow*).

Opstruktivne smetnje su prije bile dominantna ventilacijska abnormalnost, no zbog uspješnije dijagnoze pacijenata, liječenja opstruktivnih smetnji i kontroli drugih rizičnih faktora kao što je pušenje, broj pacijenata s tim smetnjama se smanjuje (33, 35).

Opstruktivne smetnje karakterizirane su redukcijom FVC i FEV1 s većom redukcijom FEV1 pa time i sniženim FEV1/FVC (32).

5.2. Restriktivne smetnje

Restriktivne smetnje disanja predstavljaju skupinu stanja pri kojima se pluća i/ili prsni koš otežano šire i spirometrijski se pronalazi snižen funkcionalni vitalni kapacitet (FVC) i normalan omjer FEV1/FVC (36).

Normalna ekspanzija prsnog koša zahtjeva sinkroniziranu kontrakciju dijafragme, abdominalnih i interkostalnih mišića.

Pacijenti s PB imaju rizik za razvoj restriktivnih smetnji disanja, a restriktivna respiratorna disfunkcija je opisana i kod simptomatskih i asimptomatskih pacijenata (37).

Točan mehanizam nastanka restriktivnih smetnji u PB još uvijek nije poznat. Postoji nekoliko mogućih hipoteza. Restriktivne smetnje bi mogle biti uzrokovane nesinkroniziranom kontrakcijom respiratornih mišića, zatim rigiditetom, deformitetima prsnog koša i slabosti respiratornih mišića što smanjuje mobilnost prsnog koša i snižava plućne volumene i kapacitete. Restriktivne smetnje karakterizirane su sniženim FVC bez opstruktivnog obrasca.

Prema istraživanjima, između 28% i 94% pacijenata s PB ima restriktivne smetnje disanja, a pokazalo se i kako žene koje boluju od PB imaju češće i teže restriktivne smetnje. Restriktivne smetnje, za razliku od opstruktivnih, slabije reagiraju na dopaminergičku terapiju (27, 35).

5.3. Centralna respiratorna disfunkcija

Kako što je ranije navedeno, prve promjene i depoziti alfa-sinukleina nastaju u tegmentumu ponsa, produženoj moždini i olfaktornomotoričkom bulbusu, a kako se u tom području nalaze i strukture zadužene za kontrolu respiracije i detekciju hipoksemije i hiperkapnije, centralna kontrola ventilacije mogla bi biti zahvaćena neurodegeneracijom već u ranim stadijima PB.

U istraživanjima je opisana reducirana centralna kemosenzitivnost na hipoksiju čak i u ranim stadijima bolesti te reducirana centralna kemosenzitivnost na ugljikov dioksid u blagim i srednjim stadijima.

Ova centralna disfunkcija mogla bi objasniti zašto su neki pacijenti sa spirometrijskim abnormalnostima asimptomatski i imaju abnormalnu percepciju dispneje. Osim reduciranog odgovora na hipoksiju, pacijenti s PB i dispnejom, mogli bi imati abnormalnu percepciju dispneje zbog mišićne slabosti jer se dispneja percipira kao povećan rad respiratorne muskulature (37).

Posljedica ove centralne disfunkcije i smanjene percepcije hipoksije može biti egzacerbacija respiratornog zatajenja u osoba s PB (38).

5.4. Apneja u snu

Apneja u snu je sindrom karakteriziran kratkim intervalima prestanka disanja tijekom noći. Točan uzrok apneje nije poznat ali se smatra kako je uzrokovana centralnom disfunkcijom respiratornog centra u moždanom deblu i motoričkom disfunkcijom gornjih dišnih puteva.

Postoje tri glavna tipa apneje u snu - centralna apneja u snu, opstruktivna apneja i miješani tip, no većina istraživanja se fokusirala na opstruktivnu apneju kod PB.

Prevalencija apneje u snu u sklopu PB nije točno poznata. Prema nekim istraživanjima prevalencija je veća nego u općoj populaciji, a prema nekim istraživanjima je čak i manja što se objašnjava utjecajem REM poremećaja spavanja pri kojima je fiziološka atonija mišića tijekom REM spavanja odsutna i sprječava zatvaranje gornjih dišnih puteva.

Isto tako, postoji korelacija između opstruktivne apneje u snu i PB, što bi značilo da bi pacijenti s opstruktivnom apnejom mogli imati veći rizik za razvoj PB.

Apneja u snu može biti i provocirajući faktor za nastanak dnevne pospanosti, te kognitivnih i psihomotornih smetnji.

Upotreba uređaja s neprekidnim pozitivnim tlakom (CPAP) reducira epizode apneje, poboljšava saturaciju krvi kisikom i poboljšava san pacijenata s PB i opstruktivnom apnejom u snu (33, 37, 39).

5.5. Komplikacije uzrokovane lijekovima

Iako terapija antiparkinsonicima pomaže pri simptomima respiratorne disfunkcije kao što su opstruktivne i restriktivne smetnje, snižen FVC, FEV1, vitalni kapacitet (VC) i PEF, terapija levodopom i drugim dopaminergičkim može i negativno djelovati na respiratornu funkciju.

Antiparkinsonici mogu, paradoksalno, uzrokovati dispneju, tahipneju, hiperventilaciju, respiratornu i dijafragmatsku diskineziju. Osim toga, prema nekim istraživanjima primijećeni su periodi apneje izmjenjivani s nepravilnom tahipnejom nakon primanja vršne doze levodope, te da primjena dopaminergika povećava rizik za poremećaje disanja centralnog porijekla tijekom sna. U "off" periodima može doći do respiratornog distresa uzrokovanog rigiditetom i bradikinezom respiratornih mišića (33, 39).

Komplikacije liječenja levodopom uobičajeno se javljaju nekoliko godina nakon započete terapije (40).

Među opisanim respiratornim komplikacijama liječenja PB je i pleuropulmonalna fibroza uzrokovana liječenjem bromokriptinom i drugim ergot derivatima. Pleuropulmonalna fibroza predstavlja rijetku, ali opasnu i ireverzibilnu komplikaciju (41).

5.6. Aspiracijska pneumonija

Aspiracijska pneumonija je tip pneumonije koji nastaje zbog aspiracije orofaringealnog ili gastrointestinalnog sadržaja (42).

Aspiracijska pneumonija uzrokovana respiratornom disfunkcijom jedan je od češćih uzroka smrti pacijenata s PB. Prema nekim istraživanjima čak 70% pacijenata umre zbog aspiracijske pneumonije (43). Incidencija aspiracijske pneumonije češća je u populaciji osoba s PB nego u općoj populaciji i pacijenti s PB imaju dva puta veći rizik za pojavu pneumonije uopće. Uzrok aspiracijske pneumonije jest u disfunkciji protektivnih sustava gornjih dišnih puteva i povezana je s pogoršanjem funkcije mišića farinksa, larinksa, respiratornih mišića i protektivnih refleksa kao što je kašalj (31,44).

Protektivni refleksi zahtijevaju koordinirani motorički odgovor kako bi se proizveo visok intratorakalni tlak i omogućio snažnu ekspiraciju koja će izbaciti sluz i druge potencijalno štetne tvari. U slučaju PB mišići potrebni za takav brz i nagli pokret su preslabi i snižena učinkovitost protektivnih refleksa može biti prisutna već i u srednjim stadijima bolesti (35).

Disfagija je prisutna u 80% pacijenata s PB. Uobičajeno se oštećenje gutanja nastaje oko godinu dana nakon početka bolesti, a pacijenti primijete simptome disfagije nakon otprilike 10 godina bolesti. Pacijenti s PB se prezentiraju s disfunkcijom u svim stadijima gutanja i ova disfunkcija dovodi do aspiracija, koja bude prisutna u čak 50% pacijenata (33). Oštećeni protektivni mehanizmi u kombinaciji s disfagijom i smetnjama gutanja dovode do visokog rizika za pojavu aspiracijske pneumonije (35).

Otprilike dvije trećine pacijenata koji dožive aspiracijsku pneumoniju umre nakon godinu dana. To čini aspiracijsku pneumoniju važnom i izrazito opasnom komplikacijom koju je potrebno prevenirati ranom detekcijom i liječenjem disfagije i drugih rizičnih čimbenika (43).

Osim detekcije rizičnih čimbenika, postoje i druge mjere prevencije poput promjene prehrane kako disfagija napreduje u mekšu, tekuću hranu, potom spuštanje brade pri gutanju te govorna terapija i terapija gutanja. Kod pacijenata sa sijalorejom moguća je terapija antikolinergicima ili injekcijama botulinum toksina u žlijezde slinovnice (37).

5.7. Pristup pulmološkim komplikacijama

O pulmološkim komplikacijama PB se i dalje zna malo pa tako trenutno ne postoje smjernice za dijagnostiku i terapiju. Pulmološku funkciju trebalo bi provjeravati kod pacijenata koji imaju epizode akutnog respiratornog zatajenja, aspiracije, kod onih sa simptomima i znakovima aspiracije, dnevne pospanosti, hipoksije ili hiperkapnije.

Dobrobiti dopaminergičke terapije kao terapije pulmoloških komplikacija i dalje su dvojbene. U većini istraživanja naglašavaju se pozitivni učinci terapije antiparkinsonicima. U kasnijim stadijima bolesti terapija levodopom održava maksimalni inspiratorni protok i ublažava simptome opstruktivne apneje u snu, djelomično ublažava restriktivne smetnje i opstruktivne smetnje, iako se u nekim istraživanjima navodi kako nema jasnog učinka na navedene simptome. Osim toga, nagli prekid liječenja levodopom može dovesti do akutnog respiratornog zatajenja.

Lijekovi koji se inače koriste za liječenje plućnih bolesti poput beta agonista, antikolinergika ili acetilkolina mogli bi se koristiti za liječenje respiratornih komplikacija.

Nefarmakološki oblici terapije mogli bi uključivati plućnu rehabilitaciju, trening ekspiratornih i inspiratornih mišića, ali i vježbe cijelog tijela, poput aerobnog treninga i vježbi snage (29, 37).

Različite studije su pokazale da pojedinci koji prakticiraju tjelovježbu imaju nižu incidenciju infekcija gornjih dišnih puteva te da imaju nižu stopu smrtnosti od plućnih bolesti i aspiracijske pneumonije.

Vježbe snage su se pokazale kao uspješan tretman koji poboljšava snagu inspiratornih i respiratornih mišića i kao takve bi se mogle koristiti kao adjuvantna terapija kod starijih, ali i svih drugih pacijenata s PB.

Respiratorni trening također može poboljšati plućnu funkciju i već se koristi za niz neuromuskularnih bolesti, ali je relativno nova metoda za neurodegenerativne bolesti. Pokazalo se kako vježbe snage ekspiratornih mišića (EMST) značajno poboljšavaju sigurnost gutanja i fonaciju, dok vježbe snage inspiratornih mišića (IMST) poboljšavaju fonaciju. Volumno orijentirani respiratorni trening poboljšava plućnu

ekspanziju i učinkovitost kašlja, što može prevenirati značajne komplikacije kao što je aspiracijska pneumonija (45).

Kada bi se trebalo započeti respiratorni trening kod pacijenata s PB je za sada nepoznato, ali neki autori smatraju kako bi rani respiratorni trening, zbog navedenih benefita, mogao biti učinkovita terapija respiratorne disfunkcije (32).

6. COVID-19 i Parkinsonova bolest

Krajem prosinca 2019.godine u Kini pojavila se nova zarazna bolest uzrokovana novim sojem koronavirusa nazvanog teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (SARS-Cov2). Bolest je nazvana koronavirusna bolest (20)19 (COVID-19) i u ožujku 2020. prerasla je u globalnu pandemiju. Manifestira se kao respiratorna infekcija karakterizirana dispnejom, kašljem i febrilitetom (46).

Dio pacijenata može razviti neurološke simptome poput vrtoglavice, glavobolje, sinkopa, epileptičkih napadaja, anosmije ili mijalgija (47). Isto tako COVID-19 može utjecati na klinički tijek kroničnih neuroloških stanja među kojima se nalazi i PB (48). Prema istraživanjima PB sama za sebe ne predstavlja povećan rizik za infekciju SARS-CoV2, hospitalizaciju ili teži klinički tijek bolesti. No pacijenti koji boluju od PB obično su stariji i imaju komorbiditete koji mogu utjecati na ishod infekcije, a kasniji stadiji PB i lošije opće stanje povezani su s povišenim mortalitetom (49).

Prema posljednjim istraživanjima prevalencija infekcije SARS-CoV2 kod pacijenata s PB je 5%, dok u različitim studijama varira između 1 i 43%. Također, stopa hospitalizacije varira među studijama između 1% i 49%. Što se tiče stope mortaliteta, ona također varira među istraživanjima i iznosi između 0.1% i 12% (50).

6.1. Utjecaj COVID-19 na kliničku sliku Parkinsonove bolesti

Neurotropnost virusa SARS-CoV2 može negativno utjecati na kliničku sliku kroničnih neuroloških bolesti poput PB (51). Mehanizmi kojima infekcija može negativno utjecati uključuju promjene u farmakodinamici zbog interakcije između dopaminergičnih i reninin-angiotenzinskih sustava u supstanciji nigri i strijatumu te sistemski upalni odgovor (52). Pokazalo se kako pacijenti s PB doživljavaju značajno pogoršanje motoričkih simptoma za vrijeme bolesti COVID-19, prijavljuju više “off” perioda i potrebu za povećanjem doze dopaminergičke terapije. Ovo može biti uzrokovano navedenim mehanizmima farmakodinamike i sistemskog upalnog odgovora, ali i dijareje koja može biti simptom COVID-19 bolesti. Nadalje, pokazalo se pogoršanje i nemotoričkih simptoma kao što je umor, urinarna inkontinencija, ortostatska hipotenzija, kognitivne funkcije i anksioznost (53).

Što se tiče kroničnih posljedica infekcije SARS-CoV2 najčešće su pogoršanje motoričke funkcije, potreba za višim dozama terapije, umor, kognitivne promjene, manjak koncentracije, problem s pamćenjem i poremećaji spavanja. Razvoj ovih kroničnih posljedica nije povezan s težinom bolesti COVID-19 (54).

Osim direktnog utjecaja infekcije, pandemija je negativno djelovala na pacijente s PB zbog mjera za sprječavanje širenja infekcije poput izolacije i ograničenja kretanja. Zbog navedenog, pacijenti s PB su manje fizički aktivni i nedostupna im je fizikalna terapija što također negativno djeluje na kliničku sliku i progresiju bolesti (55). Isto tako pacijenti s PB, u usporedbi s općom populacijom imaju značajnije povišene razine stresa, depresije i anksioznosti (56).

7. Zaključak

PB je druga najčešća neurodegenerativna bolest od koje trenutno boluje preko 6.2 milijuna ljudi, a istovremeno spada i među najbrže rastuće neurološke poremećaje. Iako je bolest opisana već 1917.godine, još uvijek se malo zna o etiologiji, patogenezi i cijelokupnom spektru komplikacija.

Pulmološke komplikacije su relativno nepoznate i nedovoljno istražene komplikacije PB. Pacijenti s PB imaju visok rizik za razvoj pulmoloških komplikacija zbog naravi bolesti, ali i zbog terapije koja se koristi za liječenje PB. Pacijenti se mogu prezentirati s velikim spektrom respiratornih simptoma i znakova poput dispneje, kašlja, nedovoljno učinkovitog refleksa kašlja, opstruktivnih i restriktivnih smetnji, apneje u snu, hipoksije, hiperkapnije, aspiracijske pneumonije i respiratornog zatajenja. Točna patofiziologija respiratorne disfunkcije nije poznata, no mogla bi biti uzrokovana neurodegeneracijom, oštećenom motoričkom kontrolom, slabosti mišića, rigidnošću i bradikinezom. Respiratorne komplikacije mogu se pojaviti već u ranim stadijima bolesti, no uglavnom se pogoršavaju kako bolest napreduje. Navedene komplikacije utječu na kvalitetu života pacijenata s PB i ograničavaju fizičku aktivnost koja je iznimno važna u terapiji PB, redukciji simptoma, produljenju kvalitete života i produljenju života uopće. Osim toga aspiracijska pneumonija predstavlja jedan od najčešćih uzroka smrti pacijenata s PB. No, o pulmološkim komplikacijama se i dalje premalo zna pa tako ne postoje smjernice za dijagnostiku ovih komplikacija. Isto tako, ne postoje ni smjernice za liječenje ovih komplikacija, ali se među mogućim terapijskim opcijama ističe tjelovježba, vježbe cijelog tijela, aerobne vježbe te posebice respiratorni trening.

Zbog svega navedenog, važno je promišljati o pulmološkim komplikacijama, senzibilizirati sve koji skrbe o ovim bolesnicima, ali i same bolesnike i članove obitelji kako bi se pulmološke komplikacije pokušale prevenirati ili umanjiti, čime bi se održala kvaliteta života i produžio životni vijek osoba s ovom kompleksnom kroničnom bolesti.

8. Zahvale

Zahvaljujem se u prvom redu svojoj mentorici, prof.dr.sc. Srđani Telarović na srdačnosti, susretljivosti i stručnim savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj majci i bratu koji su mi bili podrška i najveća motivacija tijekom studija.

Posebno se zahvaljujem svom ocu Milenku bez čije nesebične podrške, požrtvornosti i cijeloživotnog napornog rada i odricanja ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

9. Literatura

1. Brinar V, Sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 64; 294–304; 553–9.
2. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. CMAJ. 2016; 188(16):1157-65.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14(2):223–36.
4. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(8):795-808.
5. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2017;124(8):901-5.
6. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West. Mov Disord Clin Pract. 2017, 22;5(1):14-28.
7. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 2017;16(11):877-897.
8. Miler Knežević A, Erceg M, 2020. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. [Internet] Hzzjz.hr. Dostupno na: https://www.hzzjz.hr/wpcontent/uploads/2021/01/Bilten__Umrlj-_2019-2.pdf [pristupljeno 15.5.2022.].
9. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015; 29;386(9996):896-912.
10. Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. FEBS J. 2018;285(19):3657-68.
11. Gould N, Mor DE, Lightfoot R, Malkus K, Giasson B, Ischiropoulos H. Evidence of native α -synuclein conformers in the human brain. J Biol Chem. 2014; 14;289(11):7929-34.

12. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, Lee VM, Leverenz JB, Montine TJ, Duda JE, Hurtig HI, Trojanowski JQ. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*. 2012; 72(4):587-98.
13. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. *Int J Neurosci*. 2019;129(1):55-93.
14. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):499-504.
15. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2131-46.
16. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 ;30(12):1591-601.
17. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276-81.
18. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119-22.
19. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021 ;397(10291):2284-2303.
20. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
21. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385-97.
22. Emanzadeh FN, Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci*. 2018;12:612.
23. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-60.

24. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021;11(4):612.
25. Trkanjec Z. Tjelesna aktivnost i Parkinsonova bolest. *Medicus* [Internet]. 2019 [pristupljeno 20.05.2022.];28(2 Tjelesna aktivnost):213-217. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/227117>.
26. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, Zhang F. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*. 2020;245:117345.
27. Baille G, Perez T, Devos D, Deken V, Defebvre L, Moreau C. Early occurrence of inspiratory muscle weakness in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190400.
28. Torsney KM, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017 ;47(1):35-9.
29. O'Callaghan A, Walker R. A review of pulmonary function in Parkinson's disease. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*. 2018; 8:13-23.
30. Shill H, Stacy M. Respiratory complications of Parkinson's disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;23(3):261-5.
31. Lopez Lopez L, Prados Román E, Torres Sánchez I, Muñoz Viguera N, Cabrera Martos I, Valenza M. Ventilatory impairments associated with Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Rehabilitation and chronic care*. 2020.
32. Guilherme EM, Moreira RFC, de Oliveira A, Ferro AM, Di Lorenzo VAP, Gianlorenço ACL. Respiratory Disorders in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(3):993-1010.
33. Docu Axelerad A, Stroe AZ, Arghir OC, Docu Axelerad D, Gogu AE. Respiratory Dysfunctions in Parkinson's Disease Patients. *Brain Sci*. 2021; 11(5):595.
34. Osadnik CR, Singh S. Pulmonary rehabilitation for obstructive lung disease. *Respirology*. 2019 ;24(9):871-78.
35. Pokusa M, Hajduchova D, Buday T, Kralova Trancikova A. Respiratory Function and Dysfunction in Parkinson-Type Neurodegeneration. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 1):S69-S79.

36. Martinez-Pitre PJ, Sabbula BR, Cascella M. Restrictive Lung Disease. 2022 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
37. D'Arrigo A, Floro S, Bartesaghi F, Casellato C, Sferrazza Papa GF, Centanni S, Priori A, Bocci T. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease: a narrative review. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00165-2020.
38. Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, Tsuda T, Itoyama Y. Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *Lancet.* 2000;356(9231):739-40.
39. Kaczyńska K, Orłowska ME, Andrzejewski K. Respiratory Abnormalities in Parkinson's Disease: What Do We Know from Studies in Humans and Animal Models? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3499.
40. Tran TN, Vo TNN, Frei K, Truong DD. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(8):1109-17.
41. Tintner R, Manian P, Gauthier P, Jankovic J. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2005 ;62(8):1290-5.
42. Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022 ;35 Suppl 1(Suppl 1):73-77.
43. Won JH, Byun SJ, Oh BM, Park SJ, Seo HG. Risk and mortality of aspiration pneumonia in Parkinson's disease: a nationwide database study. *Sci Rep.* 2021;11(1):6597.
44. Won JH, Byun SJ, Oh BM, Kim HJ, Park SJ, Seo HG. Pneumonia risk and its associated factors in Parkinson's disease: A National Database Study. *J Neurol Sci.* 2020;415:116949.

45. van de Wetering-van Dongen VA, Kalf JG, van der Wees PJ, Bloem BR, Nijkrake MJ. The Effects of Respiratory Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1315-33.
46. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
47. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020 Jun 15;413:116832.
48. Cartella SM, Terranova C, Rizzo V, Quartarone A, Girlanda P. Covid-19 and Parkinson's disease: an overview. *J Neurol.* 2021;268(12):4415-21.
49. Vignatelli L, Zenesini C, Belotti LMB, Baldin E, Bonavina G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Descovich C, Fabbri G, Giannini G, Guarino M, Pantieri R, Samoggia G, Scaglione C, Trombetti S, D'Alessandro R, Nonino F; ParkLink Bologna group. Risk of Hospitalization and Death for COVID-19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism. *Mov Disord.* 2021;36(1):1-10.
50. Khoshnood RJ, Zali A, Tafreshinejad A, Ghajarzadeh M, Ebrahimi N, Safari S, Mirmosayyeb O. Parkinson's disease and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022;43(2):775-83.
51. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, Chiang HL, Alcalay RN, Trenkwalder C; MDS-Scientific Issues Committee. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(4):357-60.
52. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Pallares J, Dominguez-Mejide A, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Rodríguez-Perez AI. Dopamine-angiotensin interactions in the basal ganglia and their relevance for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(10):1337-42.

53. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord.* 2020;35(8):1287-92.
54. Leta V, Rodríguez-Violante M, Abundes A, Rukavina K, Teo JT, Falup-Pecurariu C, Irincu L, Rota S, Bhidayasiri R, Storch A, Odin P, Antonini A, Ray Chaudhuri K. Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. *Mov Disord.* 2021;36(6):1287-9.
55. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431-44.
56. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abushady EM, Elrassas H, Helmi A, Hamid E. Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic. *Mov Disord.* 2020;35(7):1097-9.

10. Životopis

Rođena sam 11. siječnja 1997. u Zenici, BiH. Osnovnu školu završila sam u Šibeniku. Pohađala sam jezičnu gimnaziju u Gimnaziji Antuna Vrančića u Šibeniku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh na 5. godini studija. Voditeljica sam *Studentske linije za rijetke bolesti* od 2020. godine, a iste te godine projekt je nagrađen Rektorovom nagradom za društveno koristan rad.