

# Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

---

Jažić, Katharina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:975743>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Katharina Jažić**

**Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

*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 2019./2020.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- AŽS – autonomni živčani sustav
- COMT – katehol-o-metil transferaza
- DBS – engl. *deep brain stimulation*
- ICIQ – OAB – engl. *overactive bladder questionnaire and international consultation on incontinence questionnaire for overactive bladder*
- LRRK2 - engl. *leucine – rich repeat kinase 2*
- LT – Levyeva tjelešca
- MAO – monoamino oksidaza
- MDT – PD – engl. *Munich dysphagia test – Parkinson's disease*
- MSA – multipla sistemska atrofija
- OAB – engl. *overactive bladder*
- OH – ortostatska hipotenzija
- PB – Parkinsonova bolest
- PDE – 5 – fosfodiesteraza – 5
- PEG – perkutana endoskopska gastrostomija
- PET – pozitronska emisijska tomografija
- POTS – engl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*
- QSART – engl. *quantitative sudomotor axon reflex test*
- RBD – engl. *REM sleep behaviour disorder*
- SNCA – engl. *α - synuclein*
- SNpc – lat. *substantia nigra pars compacta*
- SPECT – engl. *single photon emission computed tomography*

## Sadržaj

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. Uvod.....	1
4. Parkinsonova bolest.....	2
4.1. Epidemiologija.....	3
4.2. Etiologija .....	4
4.3. Patologija i patogeneza.....	6
4.4. Klinička slika .....	8
4.4.1. Motorički simptomi .....	8
4.4.2. Nemotorički simptomi .....	9
4.5. Dijagnostika .....	10
4.6. Liječenje.....	11
4.6.1. Farmakološko liječenje .....	11
4.6.2. Kirurško liječenje.....	12
4.6.3. Fizioterapija i drugi oblici rehabilitacije.....	12
5. Autonomni poremećaji.....	13
5.1. Uvod.....	13
5.2. Metode ispitivanja funkcije autonomnog živčanog sustava .....	14
5.2.1. Tilt table test .....	14
5.2.2. Valsalvin postupak.....	15
5.2.3. Test dubokog disanja.....	15
5.2.4. Kvantitativni test sudomotornog aksonalnog refleksa .....	16
5.3. Klasifikacija autonomnih poremećaja .....	16
5.3.1. Kardiovaskularni sustav .....	17
5.3.2. Mokraćni sustav.....	18
5.4.3. Spolni sustav .....	19
5.3.4. Znojenje .....	19
5.3.5. Zjenice .....	20
6. Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti .....	21
6.1. Patogeneza .....	22
6.2. Diferencijalno - dijagnostički značaj autonomnih poremećaja .....	23
6.3. Ortostatska hipotenzija u Parkinsonovoj bolesti.....	24

6.4. Urinarna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti.....	28
6.5. Seksualna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti.....	30
6.6. Gastrointestinalna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti.....	31
6.7. Poremećaji znojenja u Parkinsonovoj bolesti .....	34
7. Zaključak.....	35
8. Zahvale .....	36
9. Literatura .....	37
10. Životopis.....	43

# 1. SAŽETAK

Naslov rada: Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Autor rada: Katharina Jažić

Ključne riječi: autonomni poremećaji, Parkinsonova bolest, kvaliteta života

Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća neurodegenerativna bolest koja je obilježena rigorom, akinetičkim tremorom, bradikinezijom te posturalnom nestabilnošću. Bolesnici s ovom bolešću mogu imati i brojne nemotoričke simptome poput poremećaja kognicije, depresije, hiposmije, poremećaja spavanja i autonomnih poremećaja. Dijagnoza PB se temelji na kliničkim kriterijima, dok su slikovne pretrage samo pomoć u razlikovanju PB od bolesti sa sličnom kliničkom slikom. Liječenje PB je simptomatsko. Motorički simptomi zadovoljavajuće odgovaraju na liječenje levodopom i ostalim antiparkinsonicima u početnim stadijima bolesti, nakon čega učinak levodope popušta, uz razvoj neželjenih nuspojava i komplikacija terapije.

Nemotorički simptomi PB nažalost su često neprepoznati, a samim time i neliječeni. Autonomni poremećaji također su prisutni u gotovo svih bolesnika, posebice s napredovanjem bolesti, a mogu se očitovati spektrom simptoma, uz urinarnu inkontinenciju i ortostatsku hipotenziju kao najčešće. Konstipacija je često prisutna u bolesnika puno prije nastupa motoričkih simptoma i mogla bi biti koristan biomarker za postavljanje dijagnoze PB u prodromalnom stadiju. Disfagija, učestala u kasnijim stadijima bolesti, vezana je uz povišeni rizik od aspiracijske pneumonije koja je jedan od glavnih uzroka smrti u PB. Simptomi autonomnih poremećaja negativno utječu na kvalitetu života te uzrokuju povlačenje pacijenata od svoje okoline.

## 2. SUMMARY

Title: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease

Author: Katharina Jažić

Key words: autonomic dysfunction, Parkinson's disease, quality of life

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease characterised by rigor, akinetic tremor, bradikinesia and postural instability. Various non – motor symptoms are experienced by patients as well, such as cognitive impairment, depression, hyposmia, sleep disturbances and autonomic dysfunction. PD is diagnosed based on clinical criteria, while imaging techniques are only a tool for differentiating between PD and other diseases with similar clinical presentation. Treatment for PD is symptomatic. Motor symptoms respond well to levodopa treatment in the initial stages of the disease, after which the effects of levodopa subside and side effects and complications arise.

Non – motor symptoms are highly present in patients, although often overlooked and therefore, not treated. Autonomic dysfunction affects all patients in some capacity, especially those in advanced stages of the disease, and it can manifest itself with an array of symptoms, urinary incontinence and orthostatic hypotension being the most common. Constipation is often noted in patients well before the onset of motor symptoms and could be a useful diagnostic biomarker in the prodromal stage of PD. Dysphagia, often present in later stages of PD, is associated with a higher risk of causing aspiration pneumonia, one of the main causes of death in patients with PD. Symptoms of autonomic dysfunction negatively affect quality of life and cause patients to socially withdraw.



### 3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest čiji je uzrok degeneracija dopaminergičkih neurona crne tvari (supstancije nigre).

Prevalencija bolesti u populaciji starijih od 65 godina je 1% (1). Prvi put ju je opisao James Parkinson 1817. kao "drhtajuću paralizu". (2) Etiologija idiopatske PB još uvijek je nepoznanica. Prema tzv. multifaktorijalnoj hipotezi drži se da PB nastaje uslijed interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika (1). Kao glavni rizični čimbenik smatra se životna dob te se zbog produljenja očekivanog životnog vijeka očekuje porast broja oboljelih od PB za 50% do 2030. godine.

Bolest se očituje motoričkim, ali i nemotoričkim simptomima. Glavni motorički klinički simptomi su rigor, akinetički tremor, bradikinezija te posturalna nestabilnost.

Nemotorički simptomi su poremećaj spavanja, autonomna disfunkcija, smanjen osjet mirisa, bol, psihičke smetnje, umor i dr. Demencija se razvije u 83% pacijenata čija bolest traje 20 godina (3).

Od dijagnostičkih pretraga za potvrdu dijagnoze korisne su pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluorodopom te SPECT (engl. *single photon emission computed tomography*) s jodnim radionuklidom (tzv. DaT-SCAN), no konačna dijagnoza primarno se temelji na kliničkoj slici.

Liječenje PB je farmakološko i neurokirurško. Od farmakološke terapije ističe se levodopa kao zlatni standard liječenja sa visokom učinkovitošću u kontroliranju simptoma tijekom prvih tri do pet godina bolesti (1).

Cilj ovog rada je prikazati stupanj prisutnosti autonomne disfunkcije te načine na koje se ona očituje u oboljelih od PB, kao i značaj postavljanja dijagnoze različitih autonomnih poremećaja.

## 4. Parkinsonova bolest

PB je neurodegenerativna bolest obilježena propadanjem dopaminergičkih neurona u *pars compacta* supstancije nigre (SNpc). Posljedični manjak dopamina unutar bazalnih ganglija dovodi do razvitka tipičnih simptoma: tremor, rigor, bradikinezija i posturalna nestabilnost (3). Prvi put ju je opisao James Parkinson 1817. imenujući ju "drhtajućom paralizom" (2). Točna etiologija PB još uvijek nije razjašnjena te se pretpostavlja kako se radi o interakciji okolišnih i genskih faktora (1). Najveća učestalost PB je u dobi između 55 i 65 godina. Nastupu motoričkih simptoma mogu prethoditi hiposmija, poremećaj spavanja, konstipacija i drugi nemotorički simptomi. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, odnosno prisutnosti tipičnih motoričkih simptoma. Liječenje je simptomatsko, uz levodopu kao još uvijek "zlatni standard" u suzbijanju simptoma (4).

## 4.1. Epidemiologija

Postoje brojna istraživanja o epidemiologiji PB, no zbog razlika u metodologiji teško je napraviti usporedbe među njihovim rezultatima. Smatra se da je prevalencija PB jedan posto u populaciji starijoj od 60 godina, odnosno u općoj populaciji između 100 i 300 na 100 000 stanovnika. Godišnja incidencija varira u studijama između 10 do više od 20 na 100 000 stanovnika. Zbog općeg starenja svjetske populacije, očekuje se udvostručenje broja oboljelih od PB do 2030. godine (5,6). PB je druga najčešća neurodegenerativna bolest nakon Alzheimerove bolesti. Incidencija je niska u osoba mlađih od 50 godina i s godinama raste, s vrhom pojavnosti oko 80 godina starosti (7). Tako prevalencija raste sa 107 oboljelih na 100 000 osoba u starosnoj skupini 50 – 59 godina na 1087 na 100 000 osoba u starosnoj skupini 70 – 79 godina (5). Ipak, 10% slučajeva PB javlja se u dobi ispod 50 godina (8). Odnos muškaraca i žena kreće se između 1.3 do 2.0, dakle nešto je češća pojava u muškaraca, što se može pripisati razlikama u izloženosti rizičnim čimbenicima za razvoj bolesti (7).

Procjena broja oboljelih diljem svijeta je oko sedam milijuna. Sukladno podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u Hrvatskoj je 2016. godine zabilježeno 372 umrlih bolesnika s dijagnozom Parkinsonove bolesti, od toga 200 muškaraca i 172 žene (9).

## 4.2. Etiologija

Točna etiologija PB još uvijek nije razjašnjena. Sukladno tzv. multifaktorijalnoj hipotezi do razvitka PB dolazi uslijed interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika (1).

Od rizičnih čimbenika za razvoj bolesti mogu se izdvojiti muški spol te ponajprije životna dob. Drugi rizični čimbenici za PB uključuju okolišne čimbenike poput izloženosti pesticidima, života u ruralnoj sredini, uporabe  $\beta$  – blokatora, zanimanja u poljoprivredi te pijenja bunarske vode, kao i ranija trauma glave (3). Za određene pesticide, poput parakvata, dokazano je da mogu izazvati parkinsonizam u eksperimentalnim uvjetima. Izloženost kloriranim otapalima, korištenim među ostalim u procesu kemijskog čišćenja odjeće, te polikloriranim bifenilima, prije upotrebljavanim kao maziva i rashladna sredstva, povezuje se s povišenim rizikom od PB. Većina ovih kemijskih spojeva više nije u uporabi, ali tragovi perzistiraju u okolišu, a trikloretilen (klorirano otapalo) još uvijek je detektibilan u jednoj trećini zaliha pitke vode u SAD (10).

Čimbenici za koje je utvrđeno da umanjuju rizik za PB su pušenje, konzumacija kave, uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, uporaba kalcijevih blokatora i umjerena konzumacija alkohola.

Dosad je utvrđeno više genskih lokusa povezanih s nastankom PB. Prvi otkriveni lokus je bio SNCA gen koji kodira enzim  $\alpha$  – sinukleazu. Mutacije u genu LRRK2 (engl. *leucine – rich repeat kinase 2*) povezuju se najčešće s autosomno dominantno nasljednim oblicima PB. Moguće ih je potvrditi u oko četiri posto sveukupnih slučajeva PB s pozitivnom obiteljskom anamnezom i u jedan posto sporadičnih slučajeva. Mutacije u genu *parkin* najčešće se povezuju s autosomno recesivno nasljednim slučajevima. Posebice su učestale u slučajevima PB ranijeg nastupa (prije 45 godina starosti) te se pronalaze u do 50% slučajeva takvog oblika PB s pozitivnom obiteljskom anamnezom i u do 15% sporadičnih slučajeva. Smatra se da je najveći čimbenik rizika za razvoj PB pak mutacija koja rezultira promjenjenom strukturom enzima  $\beta$  – glukocerebrozidaze (3).

Gensko testiranje još nije dio rutinskog protokola obrade bolesnika s PB, no ono u konačnici niti ne utječe na terapijski algoritam (8). U tijeku su kliničke studije koje istražuju mogućnosti razvitka specifične biološke i genske terapije, poput npr.

LRRK2 kinaza inhibitora. U budućnosti se stoga može očekivati uvođenje genskog testiranja u rutinsku dijagnostiku bolesti s posljedičnom prilagodbom terapije ovisno o rezultatima (10).

### 4.3. Patologija i patogeneza

Kombinacijom utjecaja okolišnih i genetskih čimbenika u PB-primarno dolazi do disfunkcije mitohondrija i stvaranja slobodnih radikala koji oštećuju crnu tvar kaskadom oksidativnog stresa, s posljedičnim nakupljanjem željeza.

Ključni patohistološki nalaz je prisutnost Lewyevih tjelešaca (LT) prvenstveno u bazalnim ganglijima, ali i u stanicama kralježnične moždine i simpatičkim ganglijima, ovisno o stadiju bolesti. LT su nakupine bjelančevine  $\alpha$  – sinukleina u formi eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija te nisu prisutna samo u PB, nego se mogu naći i u drugim neurodegenerativnim bolestima. Danas se ta skupina bolesti naziva  $\alpha$  – sinukleopatije (1).

Prema studiji Braaka i suradnika, predložen je model razvoja PB u šest stadija. Svaki stadij obilježen je zahvaćenošću određenih struktura mozga LT i posljedičnim popratnim simptomima. Stadiji 1 i 2 u kojima su patološkim promjenama zahvaćeni autonomni neuroni perifernog živčanog sustava, olfaktorni bulbus, produljena moždina, veći dio ponsa te siva tvar kralježnične moždine nisu praćeni motornim simptomima. U stadiju 3, kada je patološkim promjenama zahvaćen među ostalim i SNpc, izraženi su karakteristični motorički simptomi. U stadijima 4 - 6 bolest progredira i prisutni su nemotorički simptomi, posebno izraženi u stadijima 5 i 6 kada dolazi do zahvaćanja više regija moždane kore.

Međutim, u oboljelih od PB prisutne su i druge patološke strukturne promjene, poput  $\beta$  – amiloidnih plakova te neurofibrilarnih tau–proteinskih snopića, inače karakterističnih za Alzheimerovu bolest. Štoviše u više neuropatoloških izvješća navodi se kako u genskih oblika PB, posebno u onih s *parkin* mutacijom, nema prisutnosti LT. Neuroinflamacija je također prisutna u PB, no njen utjecaj na razvoj bolesti još uvijek nije razjašnjen (3). U fokusu istraživanja je važnost osi mozak – crijeva u razvoju bolesti i na životinjskim modelima već je dokazan početak bolesti u crijevima uslijed djelovanja toksina i bakterija te potom uz širenje u produženu moždinu putem vagusnog živca. Ovaj mehanizam nastanka bolesti predstavlja mogući novi terapijski cilj, što zahtijeva daljnja ciljana istraživanja (8).

Naposlijetku, navedene patološke promjene u više dijelova živčanog sustava, posebice SNpc, dovode do promjena u živčanim putevima. Za pojavu kliničkih

simptoma ključna je disfunkcija u nigrostrijatalnim i strijatopalidalnim putevima, s posljedičnim poremećajem odnosa između neurotransmitora dopamina i acetilkolina u strijatumu. Rezultat toga je povećana gabaergetska aktivnost, što preko promijenjenih međudjelovanja indirektnih puteva bazalnih ganglija, suptalamičke jezgre i talamusa, vodi do slabijeg podraživanja motoričkog korteksa i posljedično njegove smanjene aktivnosti sa slabijim odašiljanjem ekscitacijskih signala prema moždanom deblu, kralježničnoj moždini, strijatumu i suptalamičkoj jezgri (1).

## 4.4. Klinička slika

U kliničkoj slici PB najupadljiviji su motorički simptomi, no prisutni su i značajni nemotorički simptomi. Temeljem različite prisutnosti i izraženosti pojedinih motoričkih simptoma unutar skupine bolesnika oboljelih od PB, bolest se klinički dijeli na dva podtipa. To su PB s predominantno hiperkinetskim oblikom-tremorom te bez dominacije tremora u kliničkoj slici (akinetičko – rigidni sindrom) (3).

### 4.4.1. Motorički simptomi

Motorički simptomi čine glavne simptome PB te su presudni za postavljanje dijagnoze. To su: akinetički tremor, bradikinezija, rigor i posturalna nestabilnost. Tipična je asimetrična pojava simptoma, obično na jednom ud u kasnije širenje na drugi ud iste strane tijela. Progresijom bolesti motorički simptomi izraženi su i na udovima druge strane tijela. Tremor koji se povezuje uz PB je akinetički, odnosno pojavljuje se u mirovanju i smiruje kretanjem. Uobičajeno se opisuje kao "tremor brojanja novca" i uključuje naizmjenične pokrete palca i kažiprsta. Rigidnost označava povišen tonus, tj. pojačani otpor prema izvođenju pasivnih kretanja. Zbog prisutnosti tremora koji se superponira na rigor, ovi pokreti se uspoređuju s preskakanjem zupčanika, a što se uobičajeno i naziva "fenomen zupčanika". Usporenost kretanja (bradikinezija) izražena je pri voljnim kretanjima, ali se oslikava i u mimici osobe, glasu te pisanju. Tako bolesnici tipično imaju osiromašenu mimiku lica (hipomimija), tihog su glasa (hipofonija) te pišu sitnim slovima (mikrografija). Progresijom bolesti sve teže započinju kretanja (što bolesnici ponekad opisuju kao da su im cipele „zalijepljene“ za pod). Hod bolesnika s PB karakteriziran je pognutim stavom tijela i sitnim koracima, s ubrzanjem, što se naziva festinacija. Nadalje, jedan od glavnih simptoma PB jeste i gubitak posturalnih refleksa, što se ispituje tako da stojeći iza, povučemo bolesnika prema natrag, tj. prema ispituvaču i gledamo kakva mu je stabilnost. Posturalna nestabilnost, uz festinaciju i teže započinjanje kretanja, odnosno blokiranje kretanja, uzrokuje česte padove, posebice u kasnijim stadijima bolesti (1).



#### 4.4.2. Nemotorički simptomi

Nemotorički simptomi javljaju se već u prodromalnoj fazi bolesti, najčešće kao poremećaj osjeta mirisa, konstipacija, depresija, pretjerana pospanost tijekom dana te poremećaji spavanja u REM fazi (engl. RBD – *REM Sleep Behaviour Disorder*). Smatra se da je srednja latencija između početka poremećaja REM faze spavanja i nastupa simptoma PB između 12 i 14 godina.

U kasnijim fazama bolesti dolaze do izražaja drugi nemotorički simptomi koji imaju velik utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Tako istraživanja pokazuju da nakon 17 godina trajanja bolesti 50% bolesnika razvije disfagiju, a nakon 20 godina trajanja bolesti u 83% bolesnika se javljaju znakovi demencije. Česti su simptomi autonomne disfunkcije poput urinarne inkontinencije, konstipacije i ortostatske hipotenzije. Kao posljedica dugotrajne dopaminergičke terapije u dijela bolesnika može doći i do razvoja psihoze (3).

## 4.5. Dijagnostika

Dijagnoza PB se postavlja klinički sukladno relevantnim kriterijima. Kriteriji za postavljanje dijagnoze PB su prisutnost bradikinezije i/ili rigora te akinetičkog tremora, uz istovremenu odsutnost atipičnih znakova. Također, moraju biti prisutna barem dva od sljedećih triju znakova: dobar odgovor na levodopu, diskinezije inducirane levodopom i asimetričan početak simptoma (1).

Levodopa test pomoćna je metoda u diferenciranju presinaptičkog u odnosu na nepresinaptički parkinsonizam, no nije posve pouzdan u razlikovanju idiopatske PB i nekih oblika atipičnog parkinsonizma u početnim stadijima. Kompjuterizirana tomografija mozga u nekomplikiranoj PB služi za isključenje dijagnoze cerebrovaskularne bolesti dovoljno izražene da bi mogla izazvati simptome PB, npr. ako se radi o infarktu u području bazalnih ganglija. Magnetska rezonancija mozga korisna je pretraga u razlikovanju PB i atipičnog parkinsonizma (multipla sistemska atrofija, kortikobazalna degeneracija i progresivna supranuklearna atrofija), budući da postoje definirana obilježja tih bolesti. Transkranijalni dopler, kao pristupačna i jeftina metoda za podupiranje kliničke dijagnoze PB pokazuje hiperehogenost crne tvari koja se nalazi u više od 90% oboljelih u više studija (11). Pozitronska emisijska tomografija (PET – engl. *positron emission tomography*) i SPECT (engl. *single photon emission computed tomography*) uz uporabu radionuklida, radiološke su slikovne pretrage korisne su u razlikovanju stanja u kojima dolazi do značajnog gubitka dopaminergičkih neurona u SNpc (PB i oblici atipičnog parkinsonizma) od bolesti u kojima ne dolazi do toga, npr. esencijalni tremor.

Duže vrijeme postoji interes za pronalaskom biomarkera koji bi omogućili dijagnozu PB prije pojave karakterističnih motoričkih simptoma, primjerice olfaktorna funkcija i RBD utvrđen polisomnografijom. Uz to, ispituju se razine određenih molekula ( $\alpha$  – sinuklein, DJ – 1,  $\beta$  – amiloid te aktivnost  $\beta$  – glukocerebrozidaze) kao potencijalni markeri u cerebrospinalnom likvoru (3).

## 4.6. Liječenje

Liječenje PB je simptomatsko budući da trenutno ne postoji lijek koji bi mogao zaustaviti degeneraciju neurona crne tvari, ključne u patofiziologiji nastanka ove bolesti. Liječenje je usmjereno k nadoknađivanju manjka dopamina, a samim time i uravnoteženju odnosa acetilkolina i dopamina u strijatumu. Liječenje je farmakološko, kirurško i pomoću fizikalne terapije (4).

### 4.6.1. Farmakološko liječenje

Lijekovi u PB svojim djelovanjem na dopaminske receptore podižu intracerebralnu razinu dopamina. To su levodopa, dopaminski agonisti, MAO (monoamino oksidaza) inhibitori tipa B, COMT (katehol-o-metil transferaza) inhibitori te amantadin. Farmakološko liječenje treba započeti kada bolest počne smanjivati bolesnikovu funkcionalnost, a time i kvalitetu života (3). U početku, kada simptomi ne ograničavaju u značajnoj mjeri aktivnost bolesnika, moguća je monoterapija MAO-B inhibitorom, amantadinom ili agonistom dopamina. U kasnijim fazama bolesti, a kod starijih osoba i odmah na početku bolesti, lijek izbora je levodopa, koja se uvijek primjenjuje u kombinaciji s inhibitorom periferne dopa dekarboksilaze ili benzerazidom, a da bi se spriječila utilizacija levodope na periferiji i samim time brojne periferne nuspojave te da bi posljedično više levodope došla središnji živčani sustav. Agonisti dopamina, kao i levodopa, mogu kao nuspojavu imati psihijatrijske simptome poput delirija, halucinacija, napadaja tjeskobe te kompulzivnih ideja. Relativni gubitak učinka efekta levodope uobičajeno se događa nakon tri do šest godina terapije. Tada se pojavljuju diskinezije i distonije, kao i fluktuacije simptoma koje se opisuju kao „on/off“ epizode. Mogu dovesti do toga da bolesnici iskuse naglo blokiranje pokreta („freezing“) koje može dovesti do pada. Kako bi se umanjile te komplikacije, mijenja se doza i raspored uzimanja doza levodope, dodaje se prateći lijek (agonist dopamina, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor ili amantadin), mijenja se doza pratećeg lijeka ili se primjenjuje apomorfin u obliku subkutanih injekcija ili kao nazalni sprej (posebno učinkovit pri akutnom blokiranju pokreta). Kao opcija se finalno još nudi i ugradnja duodopa crpke kojom se putem gastrostome postiže

kontinuirana administracija levodope izravno u dvanaesnik (4) ili primjena dubinske mozgovne stimulacije (engl. *deep brain stimulation* (DBS)).

#### **4.6.2. Kirurško liječenje**

Od neurokirurških tehnika, danas se najviše primjenjuje DBS s najčešćom pozicijom elektroda u suptalamičkoj jezgri. Zahvat je indiciran u bolesnika s uznapredovalom bolešću koja još odgovara na levodopu, ali uz prisutne neminovne komplikacije koje dugotrajna terapija levodopom sa sobom nosi. Prema nekim istraživanjima DBS smanjuje dnevno trajanje diskinezije za 70 – 90 % i "off" epizoda za oko 68% (1).

#### **4.6.3. Fizioterapija i drugi oblici rehabilitacije**

Važno mjesto među konvencionalnim metodama liječenja ima fizikalna terapija, potom tjelovježba te radna terapija. Od nekonvencionalnih metoda koriste se brojne aktivnosti, poput plesne terapije, prakticiranja drevnih vještina (npr. *Tai Chi*) te muzikoterapije (12). Bitno je urediti okolinu pacijenta na način da se smanji mogućnost padova i da mu se pojednostavi svakodnevni život, primjerice uz korištenje hodalice i drugih pomagala, korištenje odgovarajuće obuće, uporaba visoko položenih stolica s uspravnim naslonom, višljih fleksibilnih ležajeva, pomagala za hranjenje itd. Psihološka podrška je također od neizmjernog značaja, kako za bolesnika, tako i za njegovu obitelj (4).

## 5. Autonomni poremećaji

### 5.1. Uvod

Autonomni živčani sustav (AŽS) sastoji se od tri dijela: simpatički živčani sustav, parasimpatički živčani sustav i enterički živčani sustav. Ovaj posljednji, ugrađen je u stijenku gastrointestinalnog sustava te zajedno sa simpatičkim i parasimpatičkim živčanim sustavom regulira probavu.

AŽS utječe na funkciju gotovo svih tkiva u organizmu budući da inervira glatko mišićje, srčani mišić, egzokrine i endokrine žlijezde, masno tkivo, hepatocite i limfatičko tkivo. Svoju funkciju obavlja bez nužnosti svjesnog napora, odnosno nevoljno. Zadatak AŽS-a je održavanje homeostaze i s tom svrhom, simpatički i parasimpatički sustav djeluju antagonistički, sinergistički ili neovisno jedan o drugome ovisno o ciljnom tkivu.

Simpatički živčani sustav često se naziva „*flight or fight*“ dio AŽS, s obzirom da se aktivira u stresnim situacijama. Međutim, simpatički živčani sustav i u mirovanju ima bazalni stupanj aktivnosti koji osigurava tonus arteriola i omogućuje punjenje mokraćnog mjehura djelovanjem na detruzorni mišić (13). Također, odgovoran je za širenje zjenica, inhibiciju peristaltike, piloerekciju, znojenje, ubrzanje rada srca, povećanje srčanog minutnog volumena, kožnu vazokonstrikciju te koronarnu i unutarmišićnu vazodilataciju (1).

Djelovanje parasimpatičkog živčanog sustava često se opisuje kao „*rest and digest*“ (13) jer je najaktivniji tijekom odmora te povećava peristaltiku. Uz to, usporuje rad srca, smanjuje srčani minutni volumen, potiče sekreciju salivacijskih i lakrimalnih žlijezda, omogućuje pražnjenje crijeva i mjehura, izaziva suženje zjenica i kontrolira seksualnu aktivnost (1).

## 5.2. Metode ispitivanja funkcije autonomnog živčanog sustava

Budući da zbog politopne anatomske lokalizacije nije moguće izravno fiziološko testiranje AŽS, mjerimo njegove odgovore na razne fiziološke i farmakološke perturbacije. Ispitivanja koja se provode u laboratorijima poglavito ispituju kardiovagalnu, simpatičku adrenergičku te simpatičku kolinergičku sudomotornu funkciju. U sklopu istraživanja AŽS na animalnim modelima primjenjuje se mikroneurografija koja je direktna metoda ispitivanja (14).

### 5.2.1. Tilt table test

*Tilt table* test je najčešće izvođeni kardiovaskularni test simpatičkog živčanog sustava kojim ispitujemo promjenu srčanog tlaka i frekvencije u ispitanika kojeg iz ležećeg položaja na stolu, u kojem je prethodno proveo 10 minuta, pasivno uspravljamo do 70°. Pritom obraćamo pažnju na očekivani porast srčane frekvencije pri uspravljanju koji je u zdravih pojedinaca način sprječavanja pada tlaka koji nastupa zbog slijevanja krvi u subdijafragmalni venski sustav. Po uspravljanju, u normalnih ispitanika fiziološki dolazi do minimalnog pada tlaka i porasta pulsa koji se stabilizira tijekom desetak sekundi djelovanjem baroreceptora. Potom ispitanik ostaje u uspravnom položaju 10 minuta. Unutar *tilt table* testa moguće je i ispitivanje postojanja vazovagalne reakcije tako da nakon 10 minuta provedenih u uspravnom položaju primjenjujemo na ispitaniku provocirajući čimbenik (bolni podražaj ili farmakološka provokacija) i motrimo hemodinamički odgovor u idućih pet minuta.

*Tilt table* test se koristi u dijagnostici posturalne tahikardije, ortostatske hipotenzije te refleksne sinkope, sa specifičnim nalazom u svakoj od navedenih bolesti (1,14).

### 5.2.2. Valsalvin postupak

Valsalvinim postupkom mjerimo promjenu krvnog tlaka i srčane frekvencije tijekom forsiranog ekspirija. Manevar se izvodi najčešće s ekspiratornim tlakom od 40 mmHg i trajanjem od 15 sekunda. Hemodinamski odgovor na iznenadni prolazni porast intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka se u zdravih pojedinaca može podijeliti u četiri faze. U prvoj fazi postoji privremeni porast krvnog tlaka i pad srčane frekvencije zbog kompresije aorte i potiskivanja krvi u perifernu cirkulaciju. Na početku druge faze nastupa pad krvnog tlaka zbog smanjenog venskog priljeva da bi zatim nastupio rast krvnog tlaka pred kraj druge faze kao posljedica kompenzatornog povišenja srčane frekvencije, povišenog tonusa simpatikusa i porasta perifernog otpora. U trećoj fazi dolazi do pada krvnog tlaka uz porast srčane frekvencije, koji nastupaju istodobno s prekidom izdisanja. U četvrtoj fazi dolazi do ponovnog porasta krvnog tlaka iznad ishodišnih vrijednosti zbog rezidualne vazokonstrikcije, uz sada normalan venski priljev u srce. Valsalvin indeks je odnos najviše srčane naspram najniže izmjerene srčane frekvencije tijekom testa i odraz je parasimpatičke funkcije. Kretanje pak krvnog tlaka tijekom ispitivanja odraz je simpatičke funkcije (1,14).

### 5.2.3. Test dubokog disanja

Respiratorna sinusna aritmija je posredovana vagalnim živcem, odnosno parasimpatički je odgovor. Test se izvodi kroz šest respiratornih ciklusa (inspirij i ekspirij traju po pet sekunda) u mjerenoj minuti. Za kvalitetu rezultata ključno je da ispitanik duboko i ravnomjerno diše. Razlika najvećih tahikardija u inspiriju i bradikardija u ekspiriju pokazatelj je aktivnosti parasimpatikusa. Maksimalnu promjenu srčane frekvencije u pojedinaca s autonomnom neuropatijom bilježimo pri nižim respiratornim frekvencijama. Zabilježeno je kako se izraženost respiratorne sinusne aritmije smanjuje sa životnom dobi, što nameće korištenje jedinstvenih normativnih vrijednosti koje će sprječavati lažno pozitivne nalaze u starijih te lažno negativne rezultate u mlađih ispitanika (1,14).

#### **5.2.4. Kvantitativni test sudomotornog aksonalnog refleksa**

Kvantitativni test sudomotornog aksonalnog refleksa (engl. QSART – *Quantitative sudomotor axon reflex test*) je metoda ispitivanja postganglijske sudomotorne funkcije na određenom području kože. Žlijezde znojnice u dermisu inervirane su postganglijskim simpatičkim vlaknima i aktivirane acetilkolinom te se stoga ispitivanje vrši iontoforezom s 10% acetilkolina kako bi ih se stimuliralo. Sudomotorni odgovor se u zdravih pojedinaca javlja s latencijom od jedne do dvije minute neovisno o spolu ispitanika, povećavajući se do dosezanja maksimuma otprilike pet minuta po početku stimulacije. Sudomotorni odgovor se bilježi i mjeri se kretanje njegove dinamike u vremenu, intenzitet, trajanje i latencija te se svi podaci prerađuju i analiziraju uz pomoć adekvatnog softvera (15).

#### **5.3. Klasifikacija autonomnih poremećaja**

Autonomni poremećaji klasificiraju se prema različitim karakteristikama. Tako ih dijelimo na lokalizirane ili generalizirane te na strukturne ili funkcionalne. Lokalizirani poremećaji AŽS, ograničeni su na pojedini organ ili manji dio tijela, no mogu se pojavljivati i u sklopu neke generalizirane bolesti, kao što je primjerice pojava gustatornog znojenja u bolesnika s dijabetesom melitusom. Nasuprot tome, generalizirani poremećaji AŽS često zahvaćaju više organskih sustava istovremeno. Strukturni poremećaji AŽS imaju u podlozi specifično oštećenje AŽS, no nerijetko postoji nesrazmjer između velikog strukturnog oštećenja s jedne i slabe izraženosti simptoma s druge strane, uz očekivanu progresiju jačine simptoma. Nasuprot tome, funkcionalni poremećaji AŽS nemaju u podlozi jasno strukturno oštećenje i bolesnici često imaju jako izražene simptome, ali uz povoljniju prognozu. Važno je napomenuti kako mnogi lijekovi mogu izazvati disfunkciju AŽS poput npr. metildope, moksonidina, vinkristina itd. (1,16).



### 5.3.1. Kardiovaskularni sustav

U skupinu bolesti koje su posljedica disfunkcije kardiovaskularnog AŽS ubrajaju se sinkopa, sindrom posturalne ortostatičke tahikardije (engl. POTS – *postural orthostatic tachycardia syndrome*) i ortostatska hipotenzija.

Sinkopom se naziva kratkotrajni gubitak svijesti prouzročen globalnom hipoperfuzijom mozga. Dijeli se na četiri podvrste s obzirom na patofiziološki mehanizam nastanka, a sinkopa povezana s disfunkcijom AŽS naziva se refleksna sinkopa (1).

POTS je obilježen porastom srčane frekvencije za 30 otkucaja/min u uspravnom položaju ili pri osrednjem naporu, ali bez prateće ortostatske hipotenzije. Bolesnik osjeća pritom palpitacije, vrtoglavicu i druge simptome, uz moguć nastup sinkope. Javlja se u oba spola, no češće u žena mlađih od 50 godina. Liječenje uključuje nefarmakološke mjere te ukoliko je potrebno i farmakološke. Bolesnicima se preporuča fizička aktivnost jer je dokazano da ona značajno korigira odgovor na ortostatski stres (16).

Ortostatska hipotenzija definira se kao zadržani pad za najmanje 20 mmHg sistoličkog ili za 10 mmHg dijastoličkog krvnog tlaka unutar tri minute od uspravljanja. Pogađa češće hipertenzivne osobe nego normotenzivne. Incidencija bolesti raste sa životnom dobi. Zbog neadekvatnog odgovora simpatičkog živčanog sustava ne dolazi do vazokonstrukcije kojom se inače sprječava pad tlaka pri uspravljanju. Tipični simptomi su omaglica, vrtoglavica i sinkopa. Pored navedenih akutnih simptoma, mogu se razviti kronične smetnje poput umora, slabosti, bolova u vratu te razvoja kognitivnog deficita. S obzirom da ortostatska hipotenzija češće nastupa izjutra, pacijentima se preporuča postupno uspravljanje. Savjetuje se izbjegavanje duljeg stajanja na mjestu, korištenje kompresivnih čarapa, spavanje s uzdignutim uzglavljem, izbjegavanje unošenja većih obroka te povećani unos tekućine i soli. Ukoliko se nefarmakološkim mjerama ne postiže zadovoljavajuća kontrola, koriste se lijekovi - fludrokortizon, midodrin, piridostigmin i droksidopa (17,18).

### 5.3.2. Mokraćni sustav

Kontrola mokrenja odvija se putem složene interakcije AŽS i viših centara u mozgu. U osnovi, simpatički živčani sustav aktivan je većinu vremena i uz funkciju omogućavanja punjenja mokraćnog mjehura, dok se parasimpatički živčani sustav aktivira s ciljem pražnjenja mjehura, uz "pristanak" viših centara u mozgu. Naime, oni odašilju inhibicijske signale u pons gdje se nalazi pontini mikcijski centar sve dok procjenom prikladnosti okolnosti i punoće mjehura ne dođe do odluke o mokrenju. Ako dođe do poremećaja funkcije negdje u tom složenom sustavu, dolazi do razvoja neurogenog mjehura. Unutar tog entiteta razlikujemo tri podvrste s obzirom na podležeći poremećaj: hiperaktivnost detruzora, detruzor – sfinkter – dissinergija i hipoaktivnost detruzora. Ako se radi o oštećenju suprapontinih strukutra, izostaje inhibicija pontinog mikcijskog centra i posljedično dolazi do hiperaktivnosti detruzora što dovodi do urgentne inkontinencije, odnosno mokrenja čim nastupi nagon. Oštećenje kralježnične moždine može dovesti do hiperaktivnosti detruzora, ali i do detruzor – sfinkter – disinergije, prilikom koje bolesnik ima retenciju urina. Uslijed oštećenja perifernog živčanog sustava ili parasimpatičkih vlakana također dolazi do retencije urina, a u tom slučaju zbog hipoaktivacije detruzora (1). U bolesnika s neurogenim mjehurom, učestale su infekcije mokraćnog sustava, urolitijaza i oštećenje bubrežne funkcije. Smetnje mokrenja imaju negativan učinak na kvalitetu života, posebno ako je došlo do razvoja urinarne inkontinencije, sa štetnim utjecajem na društveni život i samopouzdanje. Od dijagnostičkih postupaka, urodinamička ispitivanja ključna su za kontinuiranu procjenu stanja bolesnika (19). Terapija ovisi o podtipu neurogenog mjehura, odnosno uzroku poremećaja. U slučaju hiperaktivnosti detruzora antimuskarinski lijekovi mogu imati dobar učinak. Ukoliko su tegobe rezistentne, koriste se i kirurške metode poput povećanja mjehura, sfinkterektomije i prekidanja aferentnih signala rizotomijom sakralnog stražnjeg korjena. U bolesnika s retencijom urina potrebno je intermitentno postavljanje urinarnog katetera. Od ostalih metoda liječenja valja istaknuti sakralnu neuromodulaciju (putem elektroda ugrađenih na razini S3) (20) te injiciranje botulinum toksina u submukozu mokraćnog mjehura, što je indicirano za liječenje hiperaktivnosti detruzora (21).

### 5.4.3. Spolni sustav

Usklađena aktivacija parasimpatičkog i simpatičkog živčanog sustava ključna je za ispravnu seksualnu funkciju. Parasimpatički živčani sustav zadužen je u muškaraca za erekciju i ejakulaciju, a u žena za izazivanje vaginalne sekrecije, erekcije klitorisa i povećanje malih usana. Shodno tome, poremećena funkcija parasimpatikusa u muškaraca dovodi do impotencije, a pretjerana aktivacija do priapizma. Simpatički živčani sustav u muškaraca je ključan za ejakulaciju i stoga kod poremećaja funkcije simpatikusa dolazi do njezinog poremećaja, a kod podražaja do prematurne ejakulacije i slabe erekcije. U žena pretjerana aktivnost simpatikusa uzrokuje dispareuniju i smanjenu vaginalnu lubrikaciju (1). Za liječenje u muškaraca pokazali su se učinkovitima inhibitori fosfodiesteraze tip 5, npr. sildenafil, dok u liječenju seksualne disfunkcije u žena ne postoji jednostavan odgovor i potrebno je još istraživanja (22).

### 5.3.4. Znojenje

Znojenje kao bitan mehanizam termoregulacije u čovjeka pod kontrolom je hipotalamusa koji regulira aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Razlikuju se termoregulatorno i emocionalno znojenje. Gubitak termoregulatornog znojenja (anhidroza) može prouzročiti toplinski udar. Pretjerano znojenje (hiperhidroza) prisutno na nekim područjima kože uz istovremenu hipohidrozu drugih, govori u prilog autonomne disfunkcije. Područja hiperhidroze u tom slučaju tumače se kao svojevrsna kompenzacija za hipohidrozu. Kada je hiperhidroza najizraženija na dlanovima, stopalima i u pazusima, riječ je o pretjeranoj simpatičkoj aktivnosti, bilo kao primarni poremećaj AŽS ili kao fiziološki odgovor simpatikusa na tjeskobu (23). U sklopu neuroloških bolesti smanjeno ili pak potpuno izostalo znojenje prisutno je u bolesnika s multiplom sistemskom atrofijom, multiplom sklerozom, oštećenjem kralježnične moždine, dijabetesom melitusom i brojnim drugim bolestima i stanjima. Specifično liječenje anhidroze ne postoji. Preporuča se izbjegavanje korištenja

lijekova koji mogu pogoršati stanje (npr. antikolinergički lijekovi i opiodi) te mjera koje se odnose na ograničavanje aktivnosti koje povisuju tjelesnu temperaturu (24). U liječenju hiperhidroze nude se konkretne terapijske opcije. Izbor pojedine ovisi ponajprije o etiologiji, izraženosti poremećaja i lokalizaciji. Prva linija terapije je primjena antiperspiranta s aluminijevim kloridom. Za izraženije slučajeve hiperhidroze preporučuju se iontoforeza (indicirana u slučaju palmoplantarne distribucije), oralni antikolinergici, injiciranje botulinum toksina te kirurško liječenje. U uporabi su i razni medicinski uređaji koji se služe radiofrekvencijama, mikrovalovima, ultrazvukom i laserom (25).

### 5.3.5. Zjenice

Do dilatacije zjenica dolazi djelovanjem *m. sphincter pupillae* kojeg inervira simpatikus, a do suženja zjenica djelovanjem *m. dilatator pupillae* kojeg inervira parasimpatikus. Parasimpatikus je pored toga zadužen i za kontrakciju cilijarnog mišića u svrhu akomodacije oka. Oštećenje simpatičke inervacije zjenica dovodi do razvitka Hornerovog sindroma kojeg obilježavaju djelomična ptoza, mioza i anhidroza. Simpatički put od hipotalamusa do oka sastavljen je od tri neurona i ovisno o tome koji je zahvaćen, anhidroza će biti pristuna na manjem ili većem dijelu tijela, ili je čak uopće neće biti. Oštećenje parasimpatičke inervacije zjenice (koja se prenosi *n. oculomotoriusom*) rezultira midrijatičnom paralitičkom zjenicom. Tonička pupila obilježena je midrijazom bez drugih neuroloških simptoma, a kad se pojavljuje uz arefleksiju, stanje se naziva Adiev sindrom. Većinom je benigna izolirana pojava, ali moguća je autonomna neuropatija kao njezin uzrok (1).

## 6. Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Autonomni poremećaji čine dio nemotoričkih simptoma u sklopu PB i prezentiraju se simptomima od strane urinarnog, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i termoregulacijskog sustava te seksualnim poremećajima. Mogu biti zastupljeni u svim fazama bolesti, pri čemu su gastrointestinalni i urinarni simptomi najranije izraženi. Prisutnost autonomnih poremećaja u oboljelih od PB zabilježio je još sir James Parkinson 1817. godine. U istraživanju o nemotoričkim simptomima u PB na 50 ispitanika pokazalo se kako su najčešće epizode profuznog znojenja (64%) te su učestale konstipacija i disfagija (40%), uz značajnu povezanost s „*off*“ epizodama. Istraživanje o prisutnosti i utjecaju autonomnih poremećaja u oboljelih od PB na 40 bolesnika pokazalo je da imaju značajan utjecaj na svakodnevni život, emocionalno stanje, kognitivne funkcije, komunikaciju, tjelesnu nelagodu te podršku okoline (26,27).

## 6.1. Patogeneza

Temeljni patološki nalaz u PB su LT smještena u neuronima. Prema Braakovoj hipotezi, enterički živčani sustav rano je u tijeku bolesti zahvaćen pojavom LT te se na taj način objašnjava česta pojava konstipacije u prodromalnoj fazi dok još izostaju motorički simptomi. Biopsije sluznice kolona u bolesnika s idiopatskom PB te onom povezanom s mutacijom LRRK2 kinaze pokazale su prisutnost fosforiliranog  $\alpha$  – sinukleina, što govori u prilog Braakovoj teoriji. Pojavi gastrointestinalnih simptoma u prodromalnoj fazi bolesti pridonosi i rani gubitak kolinergičkih neurona u *nucleus dorsalis nervi vagi*. Poremećaji termoregulacije mogu se objasniti prisutnošću LT u hipotalamusu uz postojeći gubitak simpatičke inervacije krvnih žila i znojnih žlijezdi. Periferna parasimpatička inervacija također je pogođena s posebnom zahvaćenošću submandibularne žlijezde LT, što bi moglo objasniti često prisutne poremećaje lučenja sline. Zahvaćenost struktura Lewyevom patologijom iznad moždanog debla, zbog kojih dolazi do smanjene inhibicije mokrenja i hiperaktivnosti detruzora, uzrok je urinarnoj urgenciji i frekvenciji te inkontinenciji. Moguće je da simpatička denervacija miokarda (koja se može dokazati scintigrafijom miokarda pomoću metajodobenzilguanidina) i oštećenje simpatičke inervacije krvnih žila uzrokuju disfunkciju barorefleksa koja vodi do nastupa ortostatske hipotenzije (28–30).

## 6.2. Diferencijalno - dijagnostički značaj autonomnih poremećaja

Ukoliko se motorički simptomi parkinsonizma javljaju od početka uz naglašenu autonomnu disfunkciju, takva stanja mogu predstavljati diferencijalno dijagnostičke dileme. Naime, klinička slika PB uz rano prisutne znakove autonomne disfunkcije može nas navoditi na postavljanje dijagnoze jednog od oblika atipičnog parkinsonizma, multiple sistemske atrofije (MSA), točnije rečeno njenog podtipa s dominantnim parkinsonizmom, MSA-P (u odnosu na drugi podtip, MSA-C s dominantnom cerebralnom ataksijom). Za postavljanje dijagnoze MSA-P nužna je prisutnost bilo ortostatske hipotenzije ili urinarne inkontinencije uz parkinsonizam koji slabo odgovara na levodopu, dok je za postavljanje dijagnoze PB rana pojava znakova autonomne disfunkcije kriterij koji govori protiv dijagnoze. Osim što su autonomni poremećaji generalno ranije i značajnije prisutni u MSA, postoji razlika i u tome kako se oni uobičajeno prezentiraju u pojedinoj bolesti. Tako je primjerice anhidroza u MSA izraženija nego u PB i teži regionalnoj ili generalnoj distribuciji uz poštedu okrajina, dok je u PB često prisutna samo na okrajinama. Pritom je u MSA prouzročena preganglijskom lezijom, dok je u PB posljedica postganglijskog oštećenja. Urinarna disfunkcija često je izražena prije motoričkih simptoma u MSA i prisutna je u većine bolesnika (>90 %). Češće se očituje urinarnom retencijom, ali je moguća i klinička slika urinarne urgencije i frekvencije, što je karakteristično za PB. Urodinamički urinarnu disfunkciju u MSA karakterizira visoki post – mikcijski rezidualni volumen urina, zbog čega je potrebna primjena intermitentne kateterizacije. Eretilna disfunkcija može često biti prvi znak MSA te pogađa skoro sve muške pacijente. Ortostatska hipotenzija prisutna je u 70% bolesnika s MSA te je za razliku od PB izazvana centralnim lezijama. Zbog te razlike odgovara povoljno na liječenje inhibitorima ponovne pohrane noradrenalina poput atomoksetina. U razlikovanju ove dvije bolesti, veliku važnost ima scintigrafija miokarda pomoću metajodobenzilgvandina (analog noradrenalina) koja kod bolesnika s PB pokazuje smanjeno nakupljanje u miokardu naznačujući srčanu simpatičku denervaciju. Kod oboljelih od MSA ne bilježi se smanjeno nakupljanje metajodobenzilgvanidina. Jedno istraživanje utvrdilo je osjetljivost od 92 % za distinkciju između MSA-P i PB na temelju rezultata testa dubokog disanja, mjerenja funkcije znojenja te ocjene OH, no potrebno je takvu metodu distinkcije iskušati na većem uzorku (1,30–35).

### 6.3. Ortostatska hipotenzija u Parkinsonovoj bolesti

Ortostatska hipotenzija (OH), definirana kao zadržani pad sistoličkog krvnog tlaka za najmanje 20 mmHg ili pad dijastoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg unutar tri minute od uspravljanja (17), pojavljuje se u između 30 do 50 % oboljelih od PB. Trećina bolesnika s PB ima simptomatsku OH s vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka nižeg od 75 mmHg. OH u oboljelih od PB je neurogena po mehanizmu nastanka, a kao takva pojavljuje se još u demenciji s Lewyevim tjelešcima, MSA te primarnoj autonomnoj disfunkciji. Tipični simptomi OH su omaglica i vrtoglavica u uspravnom položaju, rjeđe pri sjedenju, uz mogućnost nastupa sinkope. Drugi manje specifični simptomi su opća slabost, umor, okcipitalna glavobolja te bolovi u vratu i ramenima (tzv. *coat hanger* distribucije) (30). OH može često biti prisutna već u ranim stadijima bolesti te se razmatra kao jedan od markera za dijagnozu u premotoričkom stadiju bolesti (36,37). Kognitivni deficit jedan je od čestih nemotoričkih simptoma i postoje hipoteze koje ga povezuju s OH. Prema jednoj od njih navodi se kako rekurentne epizode hipotenzije dovode do cerebralne hipoperfuzije mozga te oštećenja najosjetljivijih područja, posljedica čega je kognitivni deficit. Stoga je pretpostavka da bi adekvatno liječenje OH imalo dodatnu ulogu prevencije razvoja kognitivnog deficita, no nema čvrstih dokaza za tu hipotezu, kao niti za ostale (38). Važno je naglasiti kako se uz OH povezuje česta prisutnost hipertenzije u ležanju, uzrokovane također autonomnom kardiovaskularnom disregulacijom, koja se definira vrijednostima krvnog tlaka višim od 150/90 mmHg u ležećem položaju i koja može uzrokovati terapijsku dilemu i izazov (39). OH utječe uvelike na kvalitetu života oboljelog jer doprinosi smanjenoj pokretljivosti, učestalosti padova te umanjenoj mogućnosti obavljanja životnih aktivnosti. Oboljeli od PB uz prisutnu OH skoro su triput češće hospitalizirani od onih bez prisutne OH. Pritom se velik dio bolesnika niti ne žali na simptome OH, posebice ukoliko ih se ciljano ne pita. Posljedica toga je često neprepoznavanje OH te se preporuča obratiti pozornost na pravovremeno identificiranje OH i informiranje oboljelih i njihovih njegovatelja o načinima prevencije i liječenja (40,41). Dijagnoza se postavlja na temelju dokazanog pada krvnog tlaka (>20/10 mmHg) nakon uspravljanja iz ležećeg položaja koji se izmjeri nakon što oboljeli miruje u ležećem položaju najmanje pet minuta te zatim ustaje, a krvni tlak se mjeri netom prije ustajanja te jednu minutu i tri minute nakon ustajanja ili putem *tilt*



*table* testa. U slučaju da oboljeli ima tipične simptome OH, a nakon tri minute stajanja nema pada krvnog tlaka, moguće je da se radi o odgođenom obliku OH zbog čega je potrebno dulje zadržavanje u uspravnom položaju kako bi se ispitala ta mogućnost (39). Liječenje je nefarmakološko i farmakološko. Prije preporuke ikakve terapije, potrebno je prvo provjeriti prima li bolesnik terapiju koja bi mu mogla pogoršavati simptome (42). Ipak, postoje brojne kontroverze o mogućem dugoročnom utjecaju lijekova na OH. Tako više istraživanja tvrdi da je uporaba levodope, agonista dopamina i MAO inhibitora povezana s povećanom učestalošću OH (43). Međutim, druga istraživanja negiraju tu povezanost (44,45) te su potrebna daljnja istraživanja koja će definirati stavove. Od drugih lijekova diuretici, vazodilatatori,  $\alpha$  – blokatori (poput tamsulozina) te  $\beta$  - blokatori također mogu pogoršati OH. Nefarmakološke mjere sastoje se od dijetetskih mjera (povećan unos soli i vode), spavanja s povišenim uzglavljem, nošenja kompresijskih čarapa i abdominalnih steznika, prakticiranja prilagođene tjelesne aktivnosti te uvježbavanja određenih fizikalnih manevara za olakšanje simptoma. Potrebno je piti dnevno 2 do 2.5 L vode. Akutno olakšanje simptoma može se postići pijenjem 0.5 L vode odjednom budući da se time postiže porast sistoličkog krvnog tlaka za 30 mmHg unutar pet minuta. Spavanje s povišenim uzglavljem za 30° preporuča se zbog prekonoćnog intravaskularnog gubitka volumena krvi te posljedičnog tipičnog nastupa simptoma izjutra po buđenju, odnosno ustajanju. Kompresijske čarape nemaju značajan terapijski učinak za razliku od kompresijskih hulahopki koje sežu sve do struka, uz potrebnu kompresiju od 30 – 40 mmHg da bi se postigao povećani venski povrat krvi. Takve kompresijske hulahopke međutim nisu praktične za oblačenje i nošenje. Jednostavniji za nošenje su abdominalni steznici koji mogu podići krvni tlak za 12 mmHg. Oblici tjelesne aktivnosti koji dolaze u obzir su oni gdje oboljeli nije u uspravnom položaju, nego ima kao potporu naslon ili sjedi, npr. vježbanje na sobnom biciklu. U obzir dolazi i plivanje budući da hidrostatski tlak vode sprječava nastup hipotenzije usprkos uspravnoj poziciji tijela. Razni manevri poput križanja uz zadržanu kontrakciju nogu, ponavljanih kontrakcija glutealnih mišića na 30 sekundi, čučanja, naginjanja trupa unaprijed te stajanja na prstima mogu povisiti krvni tlak. Savjetuje se kratko zadržavanje u sjedećem položaju prije potpunog uspravljanja. Potrebno je izbjegavati situacije u kojima dolazi do pojačanog znojenja, odnosno boravljenje u prostorima ili okruženju visoke temperature te bavljenje intenzivnom tjelesnom aktivnošću. Konzumacija alkoholnih pića ne preporučuje se

zbog njegovog vazodilatarnog učinka. Preporučuje se redoviti unos većeg broja manjih obroka s malo ugljikohidrata radi izbjegavanja nastupa postprandijalne hipotenzije koja češće nastupa nakon konzumacije obilnog obroka bogatog ugljikohidratima i koja se može zadržati do tri sata nakon obroka. Anemija može pogoršati simptome OH te ju je stoga bitno korigirati ukoliko je prisutna u oboljelog. Farmakološkom liječenju pristupa se ukoliko nefarmakološke mjere nisu bile dostatne za zadovoljavajuću kontrolu simptoma. Lijekovi za OH direktno uzrokuju vazokonstrikciju (midodrin –  $\alpha$ -1 adrenergički agonist), povisuju razine noradrenalina (droksidopa), potenciraju simpatičku aktivnost (piridostigmin – inhibitor acetilkolinesteraze) ili povećavaju intravaskularni volumen (fludrokortizon). Midodrin je lijek čiji metabolit desglimidodrin je  $\alpha$ -1 adrenergički agonist i arteriovenski vazokonstriktor. Podiže krvni tlak time što povećava vaskularnu rezistenciju. Ima kratko djelovanje od 2 do 4 sata te se zbog velike mogućnosti razvoja hipertenzije u ležećem položaju preporuča uzimati najmanje pet sati prije spavanja. Početna doza je 2.5 do 5 mg koja se može povisiti do 10 mg i uzima se triput dnevno. Nuspojave ovog lijeka su osim hipertenzije, piloerekcija, urinarna retencija, parestezije i svrbež. Kontraindiciran je kod oboljelih s akutnim bubrežnim zatajivanjem, urinarnom retencijom, feokromocitomom i tireotoksikozom te se primjenjuje s oprezom u bolesnika s oslabljenom jetrenom funkcijom. Fludrokortizon je sintetski mineralokortikoid koji povećava resorpciju natrija u bubrezima i time dovodi do povećanja intravaskularnog volumena. Uobičajena početna doza je 0.1 mg, a maksimalna 0.5 mg dnevno, iako nisu utvrđeni pozitivni terapijski učinci iznad 0.3 mg dnevno. Potrebno mu je 3 do 7 dana da počne djelovati. Incijalni učinak povećanja intravaskularnog volumena nije trajan i njegovo se kasnije djelovanje pripisuje povišenju periferne vaskularne rezistencije putem senzitivizacije  $\alpha$  – adrenergičkih receptora. Nuspojave fludrokortizona su hipokalijemija, hipomagnezemija, hipertenzija u ležećem položaju te edemi potkoljenica. Treba ga primjenjivati s oprezom u osoba s kongestivnim srčanim zatajivanjem. Droksidopa je po kemijskom sastavu sintetska aminokiselina koja se u tijelu metabolizira u noradrenalin. Nije službeno obobren lijek u Europskoj uniji. Jednokratna doza je između 100 i 600 mg i uzima se triput dnevno. Vršne koncentracije u plazmi doseže otprilike 3 sata nakon uzimanja. Posljednja doza u danu uzima se barem pet sati prije spavanja radi izbjegavanja hipertenzije u ležećem položaju. U više studija dokazani su njezini pozitivni učinci na ublažavanje simptoma OH, kao i na umanjivanje broja padova. Uz

hipertenziju, nuspojave droksidope su glavobolja, mučnina, umor i vrtoglavica. Treba ju koristiti s oprezom u oboljelih s kongestivnim srčanim zatajenjem i kroničnim bubrežnim zatajenjem. Piridostigmin je inhibitor acetilkolinesteraze. Djeluje na način da potiče neurotransmisiju na perifernim kolinergičkim sinapsama, parasimpatičkim i simpatičkim. Ne izaziva pojavu hipertenzije u ležećem položaju, ali kao monoterapija ne postiže značajan porast krvnog tlaka. Preporučuje ga se bolesnicima sa slabije izraženim simptomima kod kojih postoji preostatna aktivnost simpatikusa. Uzima se triput dnevno u dozi od 30 do 60 mg. Nuspojave su odraz kolinergičke aktivacije: dijareja, abdominalni grčevi, sijaloreja, hiperhidroza te urinarna inkontinencija. Upravo zbog nuspojava, lijek se praktički ne koristi. Od novijih lijekova atomoksetin, kratkodjelujući inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, pokazao se kao učinkovit. Međutim, smatra se kako bolje djeluje u bolesnika s MSA u kojih su razine noradrenalina normalne i u kojih su periferni autonomni živci neoštećeni, što pretežito nije slučaj u bolesnika s PB. Od ostalih lijekova u literaturi se spominju: johimbin, oktreotid, ergotamin, kofein, efedrin, domperidon (učinkovit u suzbijanju mučnine i povraćanja) te dezmozpresin. Rijetko se upotrebljavaju bilo zbog nuspojava, načina primjene (npr. oktreotid se primjenjuje isključivo intravenski) ili nedovoljne istraženosti njihovog dugotrajnog učinka. Ako monoterapija nema dovoljnog uspjeha, prelazi se na kombinaciju dvaju ili više lijekova. Fludrokortizon se može kombinirati s midodrinom ili droksidopom, no u tom slučaju postoji opasnost od izazivanja hipertenzije u ležećem položaju. U slučaju da u oboljelog nije prisutna hipertenzija u ležećem položaju čije sistoličke vrijednosti nadmašuju 180 mmHg ili dijastoličke vrijednosti nadmašuju 110 mmHg, prednost u liječenju daje se OH, budući da ona može imati ozbiljne akutne posljedice poput padova koji mogu završiti hospitalizacijom i daljnjim komplikacijama, a koje mogu biti i fatalne. Radi praćenja učinka terapije, oboljeli trebaju voditi bilješke o simptomima i mjeriti krvni tlak više puta dnevno (posebno u ležećem položaju pred spavanje te izjutra netom prije ustajanja). Ukoliko takva mjerenja ne daju dovoljno podataka o učinku terapije, može se učiniti 24 – satno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (30,39,42,43,46).

## 6.4. Urinarna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti

Simptomi donjeg urinarnog trakta prisutni su u 38 do 71 % oboljelih od PB i dijele se na one vezane uz punjenje (odnosno pohranu urina) i one uz pražnjenje mokraćnog mjehura. U oboljelih od PB najčešće su smetnje vezane uz punjenje mokraćnog mjehura, a to su nokturija, urinarna urgencija, inkontinencija i frekvencija (mokrenje > 8 puta dnevno). Ta četiri simptoma opisuju stanje koje se naziva hiperaktivni mjehur (OAB – engl. *overactive bladder*), a objašnjava se hiperaktivnošću detruzora koja je najčešći nalaz u oboljelih od PB tijekom urodinamičkog ispitivanja. Simptomi vezani uz pražnjenje mjehura u manjoj mjeri su zastupljeni u oboljelih u PB uz obično mali post-mikcijski rezidualni volumen urina. Simptomi donjeg urinarnog trakta javljaju se u oboljelih otprilike pet godina po pojavi motoričkih simptoma te se smatra da koreliraju s izraženošću motoričkih simptoma. Utječu uvelike na kvalitetu života oboljelih te se nokturija povezuje s većim brojem padova. Nakon što se oboljeli potuži na takve simptome, potrebno ih je detaljno ispitati, što olakšavaju razni upitnici i ocjenske ljestvice (npr. upitnik ICIQ – OAB – engl. *overactive bladder questionnaire and international consultation on incontinence questionnaire for overactive bladder*). Potrebno je učiniti analizu urina, urinokulturu te slikovne pretrage mokraćnog sustava. Urodinamička ispitivanja mogu nam pomoći u utvrđivanju poremećaja mokrenja, ukoliko nam simptomi nisu dovoljno jednoznačni. U daljnjoj evaluaciji stanja bolesnika bitno je isključiti neke česte druge uzroke urinarne disfunkcije u starijoj životnoj dobi, poput benigne hiperplazije prostate ili stresne urinarne inkontinencije. Također, potrebno je isključiti poliuriju (izlučivanje > 3000 mL urina dnevno), a posebno nokturnalnu poliuriju (izlučivanje > 33 % urina tijekom noći) koja bi mogla izazivati nokturiju. Levodopa i dopaminski agonisti imaju učinak na mokrenje, no još nema definitivnog zaključka oko toga točno kakav, zbog neusklađenih rezultata dosadašnjih istraživanja. Zasad se drži da levodopa ima negativni akutni efekt, a nakon dugotrajnog uzimanja pozitivan efekt na funkciju mokrenja. Varijabilni efekt levodope može se objasniti činjenicom da mokraćni mjehur ima dvije vrste dopaminskih receptora, D1 i D2, koji su međusobno suprotnih djelovanja, D1 ekscitatorni, a D2 inhibitorni. DBS s pozicijom elektroda u suptalamičkoj jezgri pokazao je pozitivne učinke na simptome vezane uz pohranu urina, no potrebne su daljnje studije s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili ti

učinci i isključili oni negativni, poput urinarne retencije koja je također zabilježena kao moguća posljedica. Prije odluke o farmakološkom liječenju, preporuča se započeti s konzervativnom terapijom poput vježbi za jačanje zdjelčnih mišića, uz ili bez *biofeedbacka*, koje mogu dovesti do olakšanja simptoma i poboljšane kvalitete života, no nužna su ciljana daljnja istraživanja. Kao prva linija terapije za OAB koriste se antimuskarinski lijekovi, kao što su oksibutinin, propiverin, trospij, tolterodin, solifenacin, darifenacin i fesoterodin. Česte nuspojave kod korištenja lijekova te skupine su kserostomija, konstipacija, poremećaji akomodacije i kognitivni poremećaji. S obzirom da su sve nabrojane nuspojave mogući simptomi u tijeku PB, antimuskarinici se primjenjuju vrlo ograničeno i s velikim oprezom da ne pogoršaju neki od navedenih simptoma. Međutim, neki od navedenih antimuskarinika imaju manju sklonost izazivanju nuspojava. Budući da mokraćni mjehur sadrži dva tipa muskarinskih receptora, M2 i M3, selektivni inhibitori tih receptora, kao što su solifenacin i darifenacin, te lijekovi koji ne prolaze krvno–moždanu barijeru i na taj način ne izazivaju centralne nuspojave (kognitivni deficit), kao primjerice tolterodin, mogu biti lijekovi izbora. Od novijih lijekova valja istaknuti mirabegron, selektivni agonist  $\beta_3$  - adrenoreceptora čija aktivacija rezultira relaksacijom detruzora u fazi punjenja mokraćnog mjehura. Pokazao se jednako učinkovit kao tolterodin, a ujedno izaziva manje nuspojave. Navodi se i uporaba gabapentina, fosfodiesteraza – 5 (PDE – 5) inhibitora te dezmozpresina koji je naročito koristan kod izražene noćne poliurije. Manje konvencionalni pristupi liječenju OAB uključuju injiciranje botulinum toksina u detruzor te transkutanu stimulaciju tibijalnog živca. Oba pristupa pokazali su pozitivne učinke na smanjenje smetnji mokrenja, no potrebna su daljnja istraživanja o njihovoj djelotvornosti, kao i prilagodba provedbe terapijskog postupka kako bi se postigla veća suradljivost bolesnika. Naime, transkutana stimulacija tibijalnog živca zahtijeva brojne redovite odlaske u bolnicu, a budući da se detruzoru pri injiciranju botulinum toksina pristupa transuretralno, mnogim oboljelima to predstavlja razlog da prekidaju provođenje tog oblika terapije. Kao posljednja terapijska opcija preostaje kirurško liječenje, no ono se danas rijetko provodi (33,37,47–52).

## 6.5. Seksualna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti

Seksualna disfunkcija je vrlo čest, no često zanemaren simptom autonomne disfunkcije u oboljelih od PB. Tako je prema jednom istraživanju u muških ispitanika s ovom bolešću došlo do smanjenja učestalosti seksualnih odnosa u 80 %, a ženskih ispitanika u 79 %. U muških ispitanika česti su bili erektilna disfunkcija (44%), nemogućnost ejakulacije (skoro 50%) i rjeđe postizanje orgazma (70%), a u ženskih ispitanika smanjena vaginalna lubrikacija (38%) te rjeđe postizanje orgazma (75%). Muški i ženski ispitanici razlikovali su se znatno prema promjeni seksualne želje: u ženskih ispitanika zabilježeno je smanjenje u 71%, a kod muških ispitanika u 44%. U muških bolesnika za poboljšanje erektilne funkcije pokazao se učinkovitim sildenafil, fosfodiesteraza – 5 inhibitor. Oprez je potreban ukoliko osoba ima ortostatsku hipotenziju jer ju sildenafil može pogoršati. U slučaju nedjelotvornosti sildenafil ili ukoliko postoje kontraindikacije za njegovu primjenu, može se razmotriti primjena intrakavernozne injekcije alprostadila. Za liječenje seksualne disfunkcije u ženskih pacijentica još nema utvrđenog terapijskog pristupa.

U dijela bolesnika koji se liječe dopaminskim agonistima, moguć je i razvoj hiperseksualnog ponašanja te je u tom slučaju potrebna promjena terapije, bilo doze ili vrste lijeka (42,53,54).

## 6.6. Gastrointestinalna disfunkcija u Parkinsonovoj bolesti

Najčešći simptom gastrointestinalnog trakta u oboljelih od PB je konstipacija koja pogađa oko polovice oboljelih. Često je prisutna prije nastupa tipičnih motoričkih simptoma te se razmatra kao klinički biomarker za postavu dijagnoze PB u premotoričkoj fazi. Konstipacija u PB je rezultat usporenja prolaženja crijevnog sadržaja i/ili disinergičke defekacije, pojam koji opisuje distoniju pelvične muskulature uz paradoksalnu kontrakciju puborektalnog mišića. Konstipacija može uzrokovati odgođenu apsorpciju levodope te na taj način pogoršati motoričke simptome. Moguća je nuspojava nekih antiparkinsonika (agonisti dopamina i antikolinergici), kao i drugih često korištenih lijekova (opiodi, antihipertenzivi, antidepresivi, antipsihotici, suplementi željeza, itd.). Za liječenje konstipacije preporučuju se prvo konzervativne mjere: povećani unos vode, prehrana s visokim sadržajem vlakana te poticanje tjelesne aktivnosti. Postoje i sintetski preparati vlakana poput psiliuma koji se moraju uzimati s oprezom u bolesnika s gastroparezom. Osmotski laksativ polietilen glikol je dokazano učinkovit, no potreban je oprez u oboljelih s bubrežnom insuficijencijom i srčanim popuštanjem. Postoji nekoliko lijekova koji su se pokazali učinkoviti u istraživanjima, no njihovo djelovanje na oboljelima od PB nije dovoljno ili uopće istraženo, a ta skupina uključuje prukaloprid, mosaprid te lubipriston. Lubipriston je odobren u SAD za liječenje kronične idiopatske konstipacije u odraslih. Disinergička defekacija odgovara povoljno na dopaminergičke lijekove te se savjetuje bolesnicima da vrše defekaciju u „on“ fazi. Injiciranje botulinum toksina u puborektalni mišić terapijska je opcija za one čiji simptomi više ne odgovaraju na dopaminergičke lijekove (37,55,56).

U PB su česte tegobe i gornjeg dijela probavnog sustava: gastropareza, disfagija te sijaloreja. Gastropareza je prisutna u 70 do 100% oboljelih i obuhvaća prisutnost određenih simptoma (mučnina, povraćanje, nadutost, osjećaj sitosti uz male količine hrane) u trajanju od najmanje 12 tjedana uz scintigrafski dokazano usporeno pražnjenje želuca i odsutnost opstrukcije utvrđene ezofagogastroduodenoendoskopijom. Dokazan je negativan učinak levodope na želučanu peristaltiku, a istovremeno je gastropareza moguć uzrok njezinoj usporenoj apsorpciji koja se odvija u tankom crijevu. S obzirom da levodopa izaziva gastroparezu, očekivano, lijekovi sa suprotnim učinkom, tj. dopaminski antagonisti

mogli bi se koristiti u njezinu sprječavanju, no kontraindicirani su zbog svog centralnog djelovanja i nuspojava. Domperidon je dopaminski antagonist koji ima povoljnu osobinu, da ne prelazi krvnu–moždanu barijeru te zato ne pogoršava ekstrapiramidalne simptome, a postiže poboljšanje gastrointestinalnih simptoma. Injiciranje botulinum toksina u pilorički sfinkter činila se kao obećavajuća terapijska opcija u početku, no nije pokazala jednoznačne pozitivne rezultate. Električka stimulacija želuca djelovala je povoljno na simptome u oboljelih s gastroparezom koja nije bila posljedica PB te se treba istražiti njena uporaba u okviru ove bolesti. Eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije preporučuje se jer se pokazalo da ona u oboljelih može dovesti do kaheksije te smanjuje apsorpciju levodope (57). Disfagija je učestala u oboljelih od PB, posebice u kasnijim fazama bolesti (otprilike 10-ak godina nakon početka), no simptomatska je tek u manjem broju bolesnika (35%). Ovaj simptom je često neprepoznat i to poglavito zbog činjenice da se samo oko 10 % bolesnika potuži svom liječniku na disfagiju. Stoga je iznimno važno ne zanemariti ove smetnje, koje mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija, poput aspiracijske pneumonije, a koja je vodeći uzrok smrti u oboljelih od PB, ili malnutricije. Bolesniku i obitelji, tj. njegovatelju potrebno je postavljati redovito ciljana pitanja, a mogu poslužiti i specijalizirani upitnici (npr. MDT – PD – engl. *Munich dysphagia test – Parkinson's disease*). Važno je posumnjati na vjerojatnu prisutnost disfagičnih tegoba u bolesnika u uznapredovalim fazama, u onih s izraženom demencijom, značajnim gubitkom tjelesne mase te pojačanim slinjenjem. Pretrage poput fiberoptičke endoskopske procjene gutanja ili videofluoroskopske procjene gutanja smatraju se zlatnim standardom za dijagnostiku orofaringealne disfagije. Poremećaji peristaltike jednjaka evaluiraju se manometrijom visoke rezolucije. U liječenju disfagije ključna je intervencija logopeda koji će bolesnika podučavati kompenzatornim tehnikama gutanja. Training jačanja ekspiratornih mišića pokazao se kao djelotvorna intervencija za smanjivanje rizika od aspiracije u skupine bolesnika s blagim do umjerenim disfagičnim tegobama. U krajnjem slučaju, radi izbjegavanja nastanka aspiracijske pneumonije može se ugraditi perkutana endoskopska gastrostomija (PEG) (58,59). Sijaloreja je pretjerano lučenje sline, koje se u oboljelih od PB očituje kao slinjenje iz usta i predstavlja značajan problem oboljelima iz više razloga, kao što su osjećaj srama i socijalna izolacija te nezadovoljavajuća njega usne šupljine i loš zadržavanje, otežano pričanje i hranjenje, s povišenjem rizika od aspiracijske pneumonije, a što sve u konačnici rezultira bitno



smanjenom kvalitetom života. Do slinjenja iz usta može doći zbog nakupljanja sline u ustima uslijed disfagije, odnosno nemogućnosti gutanja sline te se drži da je to glavni uzrok u oboljelih od PB, jer je produkcija sline često u tih bolesnika primarno smanjena. Kao prvi korak i privremeno olakšanje može poslužiti žvakanje žvakaće gume jer ono potiče na gutanje. U uporabi su razni lijekovi kojima je cilj smanjiti salivaciju. Takav je glikopirilat, sistemski antikolinergički lijek, koji ne prelazi krvno–moždanu barijeru i ne izaziva centralne nuspojave, ali izaziva druge sistemske nuspojave. Topikalna primjena antikolinergika poput sublingvalne aplikacije atropina ili ipratropij bromida nudi se kao alternativa s ciljem izbjegavanja nastupanja sistemskih nuspojava, no s ograničenim uspjehom. Injiciranje botulinum toksina u parotidnu i submandilarnu žlijezdu pokazalo se učinkovitim u supresiji lučenja sline. Dihidroergotamin mesilat pokazao se u nedavnom istraživanju kao učinkovit lijek bez ozbiljnih nuspojava te bi kao takav bio superioran izbor u odnosu na antikolinergičke lijekove, no potrebna je evaluacija njegovog dugotrajnog učinka na većem broju bolesnika (55,60).

## 6.7. Poremećaji znojenja u Parkinsonovoj bolesti

Poremećaji znojenja u oboljelih od PB pogađaju oko dvije trećine oboljelih. Češće je prisutna hiperhidroza od hipohidroze, iako je vjerojatno da je u dijela oboljelih hiperhidroza koja zahvaća glavu i trup kompenzatorna, odnosno posljedica hipohidroze donjih ekstremiteta koju oboljeli ne percipiraju. Epizode hiperhidroze vezane su često uz „off“ stanje, tj. niske koncentracije cirkulirajuće levodope. Hipohidroza se u oboljelih većinom očituje lošim podnošenjem vrućine. Oba poremećaja utječu na kvalitetu života oboljelog, uzrokujući neugodnosti za oboljelog, kao i njegovatelje (često presvlačenje zbog epizoda hiperhidroze). Poboljšanje simptoma se postiže prilagodbom terapije levodopom, ako se radi o simptomima izazvanim „off“ fazama, za suzbijanje kojih je DBS sa pozicijom elektoda u suptalamičkim jezgrama, uz druge ne-oralne metode liječenja, također pokazao pozitivne učinke. Antikolinergički lijekovi bili bi terapijska opcija za hiperhidrozu koja ne odgovara na prilagodbu dopaminergičke terapije, no zbog brojnih nuspojava, među ostalim i utjecaja na kognitivne sposobnosti, ovi se lijekovi ne koriste. Oboljelima s nepodnošenjem vrućine zbog hipohidroze savjetuje se izbjegavanje izlaganja visokim temperaturama (32,42).

## 7. Zaključak

PB je druga najčešća neurodegenerativna bolest čija je incidencija u uzlaznom trendu zbog općeg starenja stanovništva. U liječenju ove bolest primarno se promišlja o motoričkim simptomima, dok nemotorički simptomi, uključujući autonomne poremećaje, na žalost često ostanu neprepoznati, a samim time i neliječeni. Tomu pridonose i često prisutni kognitivni poremećaji u bolesnika s PB, zbog čega sami bolesnici i ne govore o ovim problemima. Stoga je iznimno važno obratiti pozornost na ove poremećaje, koji znatno narušavaju kvalitetu života, a mogu imati i izravne vitalne implikacije. Tako primjerice, disfagija može dovesti do aspiracijske pneumonije koja je jedan od najčešćih uzroka smrti u PB, a ortostatska hipotenzija može dovesti do padova te time i prijeloma i drugih ozljeda, što također može biti fatalno za bolesnika. Nadalje, simptomi autonomne disfunkcije, poput poremećaja znojenja, poremećaja mokrenja i sijaloreje mogu rezultirati socijalnim izoliranjem bolesnika, što također u velikoj mjeri remeti kvalitetu života i psihičko stanje bolesnika.

Zbog svega ovoga, jako je važno obratiti pozornost na simptome autonomne disfunkcije u bolesnika s PB, uz ciljana pitanja za bolesnika, obitelj i njegovatelje te sve potrebne dijagnostičke testove, upitnike i pretrage, a da bi se na vrijeme započela odgovarajuća terapija i savjetovanje. Također, kod već utvrđenih poremećaja, značajno ih je adekvatno i sustavno pratiti i evaluirati radi potrebe prilagodbe liječenja i životnih navika.

## **8. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Srđani Telarović na susretljivosti, uloženom trudu i pruženoj podršci pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju, strpljenju i bezuvjetnoj potpori tijekom studiranja.

## 9. Literatura

1. Brinar V, Sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 64; 294–304; 553–9.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14(2):223–36.
3. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386(9996):896–912.
4. Danziger N, Alamowitch S. Neurologie. 12e édition. Paris: MED - LINE; 2018. 151–7.
5. Elbaz A, i sur. Epidemiology of Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2016;172(1):14–26.
6. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm 2017;124(8):901–5.
7. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol 2016;15(12):1257–72.
8. Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. Medicus. 2019;28(1):27–32.
9. Svjetski dan Parkinsonove bolesti [Internet]. [Pristupljeno 16.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/>
10. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Clin Geriatr Med 2020;36(1):1–12.
11. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006;5(1):75–86.
12. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. Park Relat Disord 2016;22:60–4.
13. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. Compr Physiol 2016;6(3):1239–78.

14. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. 1st ed. Vol. 115, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier BV; 2013. p 115–136.
15. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BMW, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. Clin Auton Res 2019 Feb 11;29(1):41–53.
16. Mathias CJ, Iodice V, Low D. Autonomic dysfunction. recognition, diagnosis, investigation, management, and autonomic neurorehabilitation. 1st ed. Vol. 110, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier BV; 2013. p 239–53.
17. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 2011;21(2):69–72.
18. Rafanelli M, Walsh K, Hamdan MH, Buyan-Dent L. Autonomic dysfunction: Diagnosis and management. 1st ed. Vol. 167, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier BV; 2019. p 123–37.
19. Nseyo U, Santiago-Lastra Y. Long-Term Complications of the Neurogenic Bladder. Urol Clin North Am 2017;44(3):355–66.
20. Li LF, Ka-Kit Leung G, Lui WM. Sacral Nerve Stimulation for Neurogenic Bladder. World Neurosurg 2016;90:236–43.
21. Smith CP, Chancellor MB. Botulinum Toxin to Treat Neurogenic Bladder. Semin Neurol. 2016;36(1):5–9.
22. Del Popolo G, et al. Neurogenic Sexual Dysfunction Treatment: A Systematic Review. Eur Urol Focus 2019; 1-9.
23. Minota K, Coon EA, Benarroch EE. Neurologic aspects of sweating and its disorders. Neurology 2019;92(21):999–1005.
24. Chia KY, Tey HL. Approach to hypohidrosis. J Eur Acad Dermatology Venereol 2013;27(7):799–804.
25. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. J Am Acad Dermatol 2019 Sep 1;81(3):669–80.

26. Tomic S, Rajkovaca I, Pekic V, Salha T, Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg* 2017;117(1):207–11.
27. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, i sur. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology* 2002;59(3):408–13.
28. Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33(3):349–58.
29. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008;115(3):443–60.
30. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med* 2020;36(1):53–67.
31. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, i sur. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670–6.
32. Coon EA, Low PA. Thermoregulation in Parkinson disease. 1st ed. Vol. 157, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier BV; 2018. 715–25.
33. Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clin Auton Res* 2018;28(1):83–101.
34. Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: Similarities and differences. *J Neurol Sci* 2011;310(1–2):133–8.
35. Pavy-LeTraon A, Brefel-Courbon C, Dupouy J, Ory-Magne F, Rascol O, Senard JM. Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 2018;48(2):103–10.
36. Kim JS, Lee SH, Oh YS, Park JW, An JY, Park SK, i sur. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Mild and Advanced Parkinson's Disease. *J Mov*

- Disord 2016;9(2):97–103.
37. Li K, Reichmann H, Ziemssen T. Recognition and treatment of autonomic disturbances in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2015;15(10):1189–203.
  38. McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association?. *Mov Disord* 2016;31(7):937–46.
  39. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, i sur. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–82.
  40. Claassen DO, Adler CH, Hewitt LA, Gibbons C. Characterization of the symptoms of neurogenic orthostatic hypotension and their impact from a survey of patients and caregivers. *BMC Neurol* 2018;18(1):1–9.
  41. Merola A, Sawyer RP, Artusi CA, Suri R, Berndt Z, Lopez-Castellanos JR, i sur. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: Impact on health care utilization. *Park Relat Disord* 2018;47:45–9.
  42. Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Semin Neurol* 2017;37(2):176–85.
  43. Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Gómez-Esteban JC. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2013;4:1–11.
  44. Klanbut S, Phattananarudee S, Wongwiwatthananut S, Suthisisang C, Bhidayasiri R. Symptomatic orthostatic hypotension in Parkinson's disease patients: Prevalence, associated factors and its impact on balance confidence. *J Neurol Sci* 2018;385:168–74.
  45. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Senard JM, i sur. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2012;18(5):501–5.
  46. Shibao A, Kaufmann H. Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease. *CNS Drugs* 2017;31(11):975–89.



47. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nat Rev Urol* 2017;14(2):79–89.
48. Jost WH. Urological problems in Parkinson's disease: Clinical aspects. *J Neural Transm* 2013;120(4):587–91.
49. Zong H, Meng F, Zhang Y, Wei G, Zhao H. Clinical study of the effects of deep brain stimulation on urinary dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2019;14:1159–66.
50. Vaughan CP, Juncos JL, Burgio KL, Goode PS, Wolf RA, Johnson TM. Behavioral therapy to treat urinary incontinence in Parkinson disease. *Neurology* 2011;76(19):1631–4.
51. Vaughan CP, Burgio KL, Goode PS, Juncos JL, McGwin G, Muirhead L, i sur. Behavioral therapy for urinary symptoms in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2019;38(6):1737–44.
52. Pannek J. Overactive bladder—which treatment when?. *Urol* 2017;56(12):1532–8.
53. Koller W, Vetere - Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Clin Neuropharmacol* 1990;13(5):461–3.
54. Béreau M. Hypersexuality in Neurological Disorders: From Disinhibition to Impulsivity. *Front Neurol Neurosci* 2017;41:71–6.
55. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(6):625–39.
56. Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's Disease. 1st ed. Vol. 134, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc; 2017. p. 811–26.
57. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Park Relat Disord* 2012;18(5):433–40.
58. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. *Fortschritte der Neurol Psychiatr* 2016;84:18–23.

59. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez MHH, Rodriguez R, i sur. Aspiration and Swallowing in Parkinson disease and Rehabilitation with EMST: A Randomized Trial. *Neurology* 2010;23(75):1912–9.
60. Cheng YQ, Ge NN, Zhu HH, Sha ZT, Jiang T, Zhang YD, i sur. Dihydroergotoxine mesylate for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2019;58(2019):70–3.

## 10. Životopis

Rođena sam 07.09.1995. u Bad Homburgu, SR Njemačka. U Zagrebu završavam osnovnu školu te zatim srednjoškolsko obrazovanje u V. gimnaziji. Upisujem Medicinski fakultet 2014. godine. Aktivno se služim engleskim, njemačkim, španjolskim i francuskim jezikom.