

Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Petak, Patricia

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:105:542487>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Patricia Petak

**Nemotorički simptomi Parkinsonove
bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Patricia Petak

**Nemotorički simptomi Parkinsonove
bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju, Odjelu za neurodegenerativne bolesti i neurogenomiku KBC -a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Frana Borovečkog i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Franu Borovečkom, na pristupačnosti i stručnom vodstvu za vrijeme pisanja ovog diplomskog rada.

Najveću zahvalnost dugujem kolegici Andreji Klokočki i liječnici Romani Perković na razumijevanju i podršci te što su vjerovale u mene.

Od srca hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na beskrajnoj podršci. Hvala im na svemu što jesam i na onome što ću biti.

Sažetak

Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Patricia Petak

Parkinsonova bolest je druga najčešća neurodegenerativna bolest koja ujedno bilježi daljnji porast incidencije zbog općeg starenja stanovništva. Nastaje uslijed degeneracije dopaminergičnih neurona u supstanciji nigri do koje dolazi međudjelovanjem genetskih čimbenika i čimbenika iz okoliša ali točan mehanizam nastanka bolesti još uvijek nije posve razjašnjen.

Najznačajnija karakteristika bolesti su njezini motorni simptomi poput bradikinezije, rigiditeta, tremora u mirovanju i posturalne nestabilnosti ali nerijetko su njezini nemotorički simptomi oni koji značajnije narušavaju kvalitetu života. Neki od nemotoričkih simptoma su ortostatska hipotenzija, konstipacija, disfagija, anksioznost i depresija. Tako na primjer disfagija može dovesti do aspiracijske pneumonije, vodećeg uzroka smrtnosti bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti, a ortostatska hipotenzija prouzročiti padove čiji prijelomi mogu završiti letalnim ishodom.

Povećanjem životne dobi, napredovanjem bolesti i porastom doza dopaminergičnih lijekova očekivan je sve veći broj i ozbiljnost nemotoričkih simptoma. Stoga je potrebno osvijestiti cijeli multidisciplinarni tim koji je uključen u zbrinjavanje pacijenta o važnosti ranog prepoznavanja i liječenja istih kako ne bi došlo do daljnjih komplikacija bolesti.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, nemotorički simptomi, kvaliteta života

Summary

Nonmotor symptoms of Parkinson's disease

Patricia Petak

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease, which also records a continual increase in incidence due to the overall ageing of the population. It develops as a result of degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra which is caused by the interaction of genetic and environmental factors, but the exact cause of it remains unknown.

The most significant characteristics of the disease are the motor symptoms such as bradykinesia, rigidity, tremor in the state of inactivity, and postural instability, but more often the non-motor symptoms hinder the quality of life. Some non-motor symptoms include orthostatic hypotension, constipation, dysphagia, anxiety, and depression. Consequently, dysphagia can lead to aspiration pneumonia, which is the leading cause of death among those diagnosed with Parkinson's, and orthostatic hypotension causes falls and fractures that can result in death.

With ageing, advancement of the illness, and the increase in doses of dopaminergic drugs an increasing number and seriousness of non-motor symptoms is expected to occur. Therefore, it is necessary that the whole multidisciplinary team, which is included in taking care of the patient, to become aware of the importance of early diagnosis and treatment in order to impede further complications of the illness.

Key words: Parkinson's disease, non-motor symptoms, quality of life

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Definicija Parkinsonove bolesti	1
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Etiologija	3
2.3. Patofiziologija.....	3
2.4. Dijagnostika.....	4
2.5. Liječenje	6
2.7. Klinička slika.....	9
2.7.1. Motorički simptomi	9
2.7.2. Nemotorički simptomi	10
3. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti	10
3.1. Disfunkcija autonomnog živčanog sustava	11
3.1.1. Kardiovaskularni sustav	11
Ortostatska hipotenzija.....	11
3.1.2. Gastrointestinalni sustav	12
Konstipacija	12
Mučnina i povraćanje.....	12
Disfagija.....	13
3.1.3. Urogenitalni sustav	14
Disfunkcija urotrakta	14
Seksualna disfunkcija.....	14
3.1.4. Neuropsihijatrijski simptomi	15
Demencija	15
Depresija	16
Anksioznost.....	17
Apatija.....	17
Deluzije i halucinacije.....	17
Psihoza	18
Poremećaji impulzivne kontrole	18
3.2. Poremećaj spavanja	19
3.3. Poremećaj znojenja.....	19
3.4. Poremećaji senzornih funkcija.....	20

Poremećaj vida.....	20
Anosmija	20
3.5. Bolovi i parestezije	20
Sindrom nemirnih nogu	21
3.6. Uloga medicinske sestre kao člana multidisciplinarnog tima	21
4. Zaključak.....	23
5. Literatura	24
Životopis	30

1. Uvod

Parkinsonova bolest je neurodegenerativni i sporoprogredirajući poremećaj središnjeg živčanog sustava dominantno poznat po svojim motoričkim simptomima koje karakteriziraju - sporiji i siromašniji pokreti to jest bradikineza udružena s još barem jednim od ovih simptoma: povišeni tonus mišića po tipu rigora, akinetički tremor, i posturalna nestabilnost. Bolest je dobila ime po engleskom liječniku Jamesu Parkinsonu koji ju je prvi opisao 1817. godine u svojoj poznatoj monografiji „An Essay on the Shaking Palsy,, (1). Tokom godina poraslo je razumijevanje o Parkinsonovoj bolesti odbacujući naziv kao što je *paralysis agitans* to jest drhtajuća paraliza te prihvaćajući naziv Parkinsonova bolest koji je predložio francuski neurolog Jean-Martin Charcot primijetivši da bolesnici nisu značajno slabi i da nemaju svi nužno tremor (2).

Parkinsonova bolest je multisistemna bolest s centralnim, perifernim, nemotoričkim i motoričkim simptomima. U ovom radu dominantno će biti opisani nemotorički simptomi od kojih su najčešće prijavljivani ortostatska hipotenzija, disfagija, konstipacija, senzorne promjene kao što su anosmija te bolovi i parestezije, poremećaji spavanja, pojačano znojenje, pojačana salivacija, pojačano izlučivanje lojnica, depresija, anksioznost, oklijevanje pri uriniranju i seksualna disfunkcija.

Zbog znatnog utjecaja na kvalitetu života raste osviještenost cijelog multidisciplinarnog tima uključenog u skrb bolesnika o važnosti pravovremenog prepoznavanja i liječenja nemotoričkih simptoma. Pri tome se ističe važnost holističkog pristupa medicinske sestre to jest mogućnost prepoznavanja bolesnikovih potreba, izrada plana zdravstvene njege i na temelju odabranih intervencija, postizanje ciljeva, odnosno zadovoljavanje bolesnikovih potreba kako bi on prihvatio svoju bolest istovremeno pomažući i njegovoj obitelji da bi se u konačnici uspješnije nosili s bolešću. U procesu prihvaćanja bolesti i promjena koje ona donosi od velike je važnosti socijalna podrška koja pozitivno utječe na fizičko i psihičko zdravlje stoga se može zaključiti kako je ključno uključiti obitelj u proces liječenja (3).

2. Definicija Parkinsonove bolesti

Parkinsonova bolest je progresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje zbog degeneracije dopaminergičnih neurona u supstanciji nigri s posljedičnim oštećenjem nigrostratijalnog puta te ujedno nedostatka dopamina u strijatumu (4). Točan uzrok

propadanja dopaminergičnih neurona nije poznat te se smatra kako bolest nastaje složenom interakcijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika (5).

Termin Parkinsonove bolesti primarno podrazumijeva njegov idiopatski oblik koji ujedno obuhvaća najveći broj parkinsonizma. Međutim, postoje brojna stanja koja klinički mogu izgledati kao Parkinsonova bolest a to je velika skupina sekundarnog parkinsonizma koji nastaje uslijed vaskularnih oštećenja, djelovanja toksina, trauma mozga, metaboličkih poremećaja i drugih neurodegenerativnih bolesti poput Wilsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, Alzheimerove demencije, demencije s Lewyjevim tjelešcima, tumora mozga i stanja nakon preboljenog encefalitisa. Ujedno i bolesti koje spadaju u skupinu atipičnog parkinsonizma imaju simptome koji bi mogli upućivati na Parkinsonovu bolest a to su progresivna supranuklearna paraliza (PSP), kortikobazalna degeneracija (CBD) i multisustavna atrofija (MSA) (6). Uvidom u neuropatološke nalaze oboljelih od Parkinsonove bolesti vidljiva je karakteristična prisutnost Lewyjevih tjelešaca, eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija, koje su napravljene pretežno od proteina alfa sinukleina a sadrže i fosforilirane neurofilamente, ubikvitin, fosfolipide i druge citoskeletne komponente. Možemo ih pronaći u stanicama bazalnih ganglija, kralježničke moždine i simpatičkih ganglija. Važno je napomenuti kako ih za razliku od idiopatskog parkinsonizma u sekundarnim oblicima parkinsonizma nema (4).

Prvi simptomi bolesti manifestiraju se kad nivo dopamina u strijatumu i supstanciji nigri padne za 60-80% to jest u dijelu mozga odgovornim za kontrolu voljno iniciranih pokreta što se očituje na način da je vidljiva bradikineza, mišićni rigor, tremor u mirovanju, posturalna nestabilnost i fleksijsko držanje tijela (4). Ali uz navedene motoričke simptome, daleko ranije se javljaju nemotoričke smetnje u vidu autonomne disfunkcije, osjetnih smetnji, anksioznosti, zamora, poremećaja spavanja i kognitivnog oštećenja. Otkrićem kako je uzrok Parkinsonove bolesti manjak dopamina u bazalnim ganglijima i posljedičnom primjenom levodope, prekursora dopamina, idiopatski oblik bolesti postaje prva neurodegenerativna bolest koju je bilo moguće liječiti substitucijskom terapijom (4).

2.1. Epidemiologija

Parkinsonova bolest druga je najčešća neurodegenerativna bolest čija učestalost raste s godinama starosti. Prosječno zahvaća oko 0,4% populacije starije od 40 godina to jest 1% populacije starije od 65 godina i 4% populacije starije od 80 godina s prosječnim početkom

bolesti između 60-e i 65. godine (7). Početak bolesti prije 30. godine rijedak je, a manje od 10% slučajeva idiopatskog oblika Parkinsonove bolesti započinje prije 40. godine. Prema podacima u Republici Hrvatskoj Parkinsonova bolest je nešto češća u muškaraca zbog zaštitne uloge estrogena (7) te rijetko nasljedna s prosječnim pojavljivanjem između 58-60 godine zbog čega se Parkinsonova bolest smatra bolešću starijih osoba (8).

U usporedbi s prethodno navedenim podacima u Europi i SAD-u živi u prosjeku milijun oboljelih osoba od Parkinsonove bolesti, to jest godišnje prosječno oboli od 60 000 do 100 000 osoba. Ujedno se predviđa rast broja novooboljelih u populaciji iznad 60 godina, a time i prevalencija Parkinsonove bolesti. Shodno tim podacima u Hrvatskoj bi broj oboljelih iznosio do 20 000 uz 1000 novooboljelih godišnje, ali prema epidemiološkim podacima u Republici Hrvatskoj je oko 6000 novo dijagnosticiranih bolesnika što ukazuje na potrebu bolje edukacije liječnika o dijagnostici i otkrivanju novooboljelih. U prilog navedenom govore postmortalne studije koje pokazuju da je čak 25% slučajeva pogrešno dijagnosticirano (9).

2.2. Etiologija

Etiologija Parkinsonove bolesti još uvijek nije poznata te se smatra da bolest nastaje složenom interakcijom između genetske predispozicije i okolišnih čimbenika od kojih su oni koji povisuju rizik za nastanak bolesti pozitivna obiteljska anamneza, muški spol, česte ozljede glave, izloženost pesticidima, upotreba izvorske vode i život u ruralnim područjima. Ujedno se smatra kako su protektivni čimbenici ispijanje kave, pušenje cigareta i upotreba ne steroidnih protuupalnih lijekova (5). Dokazano je kako nikotin djeluje neuroprotektivno tako da dolazi do smanjenja aktivnosti MAO – B (monoaminooksidaze B) enzima koji je odgovoran za razgradnju dopamina odnosno njegovu oksidaciju, dok unos kofeina djeluje protektivno djelujući preko adenozijskih A2 receptora, stoga su spomenuti učinci potaknuli interes za daljnja istraživanja i razvoj lijekova u neuroprotekciji (7).

2.3. Patofiziologija

Karakteristične motoričke simptome uzrokuju promjene koje nastaju u bazalnim ganglijima, subkortikalnim nakupinama sive tvari koje se nalaze na dnu prednjeg i srednjeg dijela telencefalona. Dugo vremena su bazalni gangliji gotovo isključivo bili povezivani sa

senzomotornom funkcijom stoga je njihovo oštećenje bilo središte poremećaja pokreta. Međutim, u posljednjih dvadeset godina postalo je jasno kako oni između ostalog imaju važnu ulogu u reguliranju kognitivnih i afektivnih bihevioralnih funkcija. Mehanizam kojim bazalni gangliji utječu na ove funkcije je „reguliranje odgovora“ to jest odabir adekvatnog odgovora u određenom kontekstu i vremenu a pritom inhibirajući neadekvatan odgovor. Bazalni gangliji primaju informacije iz gotovo svih dijelova moždanog korteksa i projiciraju ih nazad u frontalni korteks stoga pridonose kompleksnom procesu planiranja i odabiranja odgovarajućih pokreta i ponašanja (10). Splet neuronskih petlji povezuje jezgre bazalnih ganglija s odgovarajućom kortikalnom motornom regijom mozga regulirajući na taj način motoričku funkciju (11).

Striatum sačinjen od putamena i nucleus caudatusa glavni je centar bazalnih ganglija za primanje signala, dok su globus pallidus, pars interna i substantia nigra, pars reticulata glavne regije izlaza živčanih signala. Izlazni signal bazalnih ganglija osigurava inhibiciju talamičkih neurona i neurona moždanog debla koji se povezuju s motornim sustavom cerebralnog korteksa i kralježnične moždine tako regulirajući motoričku funkciju. Dopaminergične projekcije u substantii nigri, pars compacta moduliraju okidanje neurona i stabiliziranje mreže bazalnih ganglija. U Parkinsonovoj bolesti, dopaminska denervacija dovodi i do šest puta većeg okidanja neurona u nucleus subthalamicusu, rezultirajući pretjeranom inhibicijom talamusa, smanjenom aktivnošću kortikalnog motornog sustava i razvojem znakova parkinsonizma (11). Uz to značajnu ulogu ima i poremećaj uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina u strijatumu. (4).

Manjak dopamina glavni je problem u Parkinsonovoj bolesti, ali ipak njegovom nadoknadom ne nestaju svi simptomi bolesti. Iz navedenog se može zaključiti da i ostali neurotransmiteri igraju važnu ulogu u patofiziologiji bolesti. Tako se za noradrenalin vjeruje da utječe na nastanak ortostatske hipotenzije, za acetilkolin kognitivne disfunkcije, glutamat da utječe na nastanak diskinezija, a disregulacija serotonina da utječe na nastanak depresije, anksioznosti i poremećaje spavanja (12).

2.4. Dijagnostika

Ne postoji specifični test ili marker za potvrdu dijagnoze Parkinsonove bolesti. Dijagnoza se zasniva na kliničkom pregledu i potrebna su dva od tri simptoma, a to su bradikineza, rigor ili tremor, a progresijom bolesti uz njih razvija se i posturalna nestabilnost.

Pregled bolesnika u liječničkoj ambulanti često započinje zahtijevanjem od bolesnika da prstima „bubnja“ po podlozi ili udara ritam pokretima stopala kako bi se utvrdilo postoji li bradikinezija. Tremor je pri tome očit tijekom promatranja bolesnika te ga treba razlikovati od intencijskog tremora a rigidnost se utvrđuje zahtijevanjem od bolesnika da se opusti, a zatim mu se savijaju vrat i udovi tragajući za otporom. Ako je bolest prisutna, javlja se otpor po tipu savijanja olovne cijevi (13).

Uz potvrdnu kliničku sliku u dijagnosticiranju Parkinsonove bolesti mogu nam pomoći neuroradiološke metode poput računalne tomografije, Datscan-a i transkranijalnog color dopplera.

SPECT mozga ili jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija mozga klinički je široko dostupna pretraga za otkrivanje područja patološke metaboličke aktivnosti mozga i mjerenja regionalnog cerebralnog protoka krvi koja se koristi za dijagnostiku različitih neurodegeneracijskih bolesti te ujedno i njihovo praćenje otkrivanjem presinaptičkih i postsinaptičkih funkcionalnih promjena u nigrostrijatalnom dopaminergičkom sustavu (14).

Kod bolesnika gdje na temelju kliničke slike nismo sigurni radili se o Parkinsonovoj bolesti koristi se u diferencijalnoj dijagnozi DaTscan. DaTscan ili dopamin transporter scan je metoda koja se koristi u otkrivanju degeneracije dopaminergičnih neurona u striatumu koristeći radiofarmak ^{123}I – Ioflupan, biomarker za otkrivanje Parkinsonove bolesti koji se raspoređuje unutar mozga po bazalnim ganglijima. DaTscan nam može pomoći u potvrđivanju dijagnoze Parkinsonove bolesti kod onih bolesnika s ranim nastupom simptoma, kao pomoć prilikom razlikovanja esencijalnog tremora od Parkinsonovih sindroma povezanih s idiopatskim oblikom Parkinsonove bolesti, jatrogenog ili psihogeno uzrokovanog parkinsonizma te za razlikovanje Parkinsonove bolesti od multiple sistemske atrofije i progresivne supranuklearne paralize. Bitno je prije pretrage peroralno dati određenu dozu kalijevog jodida za blokadu štitne žlijezde kako bi se minimalizirao unos radioaktivnog joda u štitnjaču i napomenuti vodećem liječniku ukoliko bolesnik koristi memantin ili nesteroidni antireumatik, jer njihovo korištenje može uzrokovati lažno pozitivne nalaze. Iako DaTscan može biti od velike pomoći prilikom postavljanja dijagnoze još uvijek on nije test sa 100% sigurnošću stoga je potrebno provesti još neke pretrage (15).

Od ostalih neuroslikovnih pretraga može nam poslužiti računalna tomografija koja se izvodi standardno kako bi se eventualno isključio vaskularni parkinsonizam, normotenzivni hidrocefalus, strukturalna patologija bazalnih ganglija ili rijetko frontalni meningeom. Iako, u usporedbi s računalnom tomografijom preferirana slikovna tehnika je magnetna rezonanca zbog bolje dijagnostičke osjetljivosti. Magnetnom rezonancom mogu se otkriti patološka

stanja poput promjena na bazalnim ganglijima u stanjima poput Wilsonove bolesti ili manganizma, strukturalne abnormalnosti viđene u atipičnom parkinsonizmu, poput atrofije mesencephalona i znaka kolibrića u progresivnoj supranuklearnoj paralizi, atrofije cerebeluma, ponsa ili putamena u multiploj sistemskoj atrofiji ili asimetrične parijetalne kortikalne atrofije u kortikobazalnoj degeneraciji (16).

Kao još jedan od predstavnika neuroslikovnih metoda u dijagnostici Parkinsonove bolesti vrijedi spomenuti transkranijalni color doppler. Transkranijalni color doppler ili tccd je ultrazvučna pretraga krvnih žila u glavi pomoću koje se dobiva uvid u abnormalnu hiperehogenost substantie nigre stoga nam može poslužiti u diferencijaciji Parkinsonove bolesti od parkinsonizma poput progresivne supranuklearne paralize ili multiple sistemske atrofije (17).

2.5. Liječenje

Liječenje Parkinsonove bolesti je isključivo simptomatsko to jest postoji mogućnost usporavanja napredovanja bolesti, stoga je važno bolest pravovremeno dijagnosticirati i krenuti sa specifičnim liječenjem. Kod liječenja Parkinsonove bolesti bitno je pristupiti individualno svakom bolesniku, uzeti u obzir njegovu dob i stupanj težine bolesti kako bi se napravilo sve što je moguće u svrhu poboljšanja kvalitete života (19). Liječenje se temelji na korigiranju manjka dopaminergičke aktivnosti primjenom prekursora dopamina ili korištenjem lijekova koji oponašaju njegov učinak ili produljuju djelovanje. Uz transdermalne flastere, oralna terapija je prvi izbor liječenja u ranom stadiju bolesti. Za razliku od ranog stadija, uznapredovale stadije karakterizira fluktuacija terapijskog odgovora te pojava simptoma koji su rezistentni na levodopu što čini liječenje kompleksnijim (20).

Nakon otkrića da u Parkinsonovoj bolesti dolazi do degeneracije crne jezgre uz posljedično smanjenje koncentracije dopamina levodopa postaje zlatni standard u liječenju. Ali primjena levodope koja predstavlja prekursor dopamina ujedno predstavlja simptomatsku terapiju što ne sprječava progresiju bolesti a ujedno dovodi do neželjenih učinaka levodope njezinom dugotrajnom primjenom (21). Levodopa kao prekursor dopamina daje se u fiksnoj kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze to jest karbidopom ili benerazidom radi sprječavanja razgradnje na periferiji i mučnine kao moguće komplikacije te se ujedno tako omogućava prolaz krvno-moždane barijere čime ona ulazi u bazalne ganglije gdje se

dekarboksilira u dopamin. Od glavnih nuspojava levodope treba izdvojiti noćne more, ortostatsku hipotenziju, halucinacije i delirij, a s dugotrajnim uzimanjem javljaju se motoričke fluktuacije, skraćenje djelovanja pojedinačne doze to jest dolazi do takozvanog *wearing off* fenomena, diskinezija, takozvanih *on-off* fenomena koji su zapravo promjene stanja od potpuno stabiliziranoga (*on* stanja) do nastupa dramatičnih simptoma (*off* stanja) i rana jutarnja zakočenost (22). Smatra se kako levodopu treba primijeniti kao prvi lijek izbora kod bolesnika starijih od 65 godina dok se kod mlađih kao prvi lijek primjenjuje dopaminergični agonist (23).

Široka skupina lijekova čiji se terapijski učinak temelji na izravnoj stimulaciji dopaminskih receptora su agonisti dopamina (20). Za razliku od levodope ne moraju se biotransformirati u aktivni oblik te ujedno nemaju toksičnih metabolita što doprinosi smanjenju štetnih učinaka (24). Predstavnici ove skupine su ropinirol, pramipeksol, kabergolin i dihidroergokriptina te je bitno naglasiti kako se mogu primjenjivati kao monoterapija u mlađih osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti (25).

Uz levodopu kao politerapija ili samostalno kao monoterapija lijek izbora su također inhibitori monoamino oksidaze B (MAO – B inhibitori). Oni imaju značajnu ulogu u biotransformaciji dopamina u središnjem živčanom sustavu djelujući kao selektivni inhibitori MAO – B te na taj način sprječavaju oksidativnu deaminaciju dopamina (20). Predstavnici ove skupine lijekova su selegilin i rasagilin (26).

U kasnijim fazama liječenja uznapredovalog oblika Parkinsonove bolesti, kao dodatak levodopi mogu se koristiti inhibitor enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT) koji inhibiraju razgradnju dopamina i korisni su kao dodatak levodopi jer povećavaju njezinu bioraspoloživost na način da inhibiraju jedan od puteva perifernog metabolizma (26). Dva COMT inhibitora koja su u širokoj kliničkoj upotrebi su entakapon i tolkapon (27). Kad se primjenjuju u kombinaciji s levodopom, COMT inhibitori produljuju dostupnost levodope u gastrointestinalnom traktu te ujedno povećavaju poluvijek eliminacije u plazmi čime produljuju terapijsko djelovanje (28).

Amantadin je lijek koji se koristi jer ima antidiskinetički učinak otkriven sasvim slučajno jer se isprva koristio kao antiviremik u liječenju A2 azijske influence (29). Trenutno je jedan od najboljih dostupnih lijekova za liječenje diskinezija izazvanih levodopom te njegovim ukidanjem iz terapije diskinezije se vraćaju (20).

U liječenju se još mogu primjenjivati i antikolinergici koji blokiraju djelovanje acetilkolina ali trebamo biti svjesni čestih nuspojava poput suhoće usta, retencije urina, opstipacije, smetnji vida, smetenosti i delirija zbog čega je upotreba uvelike zamijenjena sigurnijim i

učinkovitijim antiparkinsonicima (27).

S vremenom se kod nekih bolesnika u uznapredovanoj fazi simptomi ne mogu dovoljno kontrolirati unatoč davanju odgovarajućih doza lijekova iz više skupina i tada treba razmišljati o invazivnim metodama liječenja Parkinsonove bolesti poput duboke moždane stimulacije, duodopa pumpe, apomorfinske pumpe i injekcija apomorfina.

Navedene invazivne metode nisu indicirane kod svih pacijenata, nego se na osnovi striktnih kriterija ocjenjuje njihova moguća korist spram mogućnosti nastanka nuspojava stoga je važan ispravan odabir kandidata koji su inače dobrog općeg zdravstvenog stanja i bez aktualnih psihičkih problema, s dobrom emocionalnom potporom i realnim očekivanjima (23).

2.6. Fizioterapija i tjelesna aktivnost

Uz medikamentoznu terapiju svakako je bitno uključiti fizikalnu i radnu terapiju koje poboljšavaju neovisnost, pokretljivost, samopomoć a ujedno i kvalitetu života. Postoje pokazatelji da intenzivna fizička aktivnost usporava napredovanje bolesti, a ujedno i pomaže psihofizičkom stanju bolesnika (31). Preporuča se odabrati bilo koju fizičku aktivnost poput boksa, plesa, plivanja, hodanja, joge, tai chi-a, planinarenja, tenisa i slično.

Tjelesna aktivnost vrlo je važan čimbenik kako bi oboljela osoba ostala što duže aktivna. U ranim stadijima bolesti potrebno je osobu poticati da obavlja dnevne aktivnosti koliko god je u mogućnosti. S razvojem sve težih poremećaja motoričkih funkcija redoviti programi fizičkih aktivnosti mogu pomoći u zadržavanju ili ponovnom uspostavljanju fizičke kondicije i učenju adaptivnih strategija. Zbog motoričkih simptoma a prije svega hipokineze bolesnicima s Parkinsonovom bolešću često su neaktivni mišići, što dovodi do smanjene radne sposobnosti stoga povećanje tjelesne aktivnosti dovodi do poboljšane funkcije mišića i općeg zdravstvenog stanja. Cilj fizikalne terapije je održati i poboljšati pokretljivost tijela, smanjiti rigiditet, poboljšati koordinaciju pokreta, poboljšati hodanje i na kraju, spriječiti kontrakture (32). Uz prethodno navedeno bitno je urediti okolinu bolesnika kako bi se smanjila mogućnost padova te ujedno prijeloma, to jest da mu se omogući potencijalno korištenje hodalice i drugih pomagala. Bitno je naglasiti kako je neophodna upotreba adekvatne obuće, stolaca s uspravnim naslonom, fleksibilnog ležaja, pomagala za hranjenje i sličnih ortopedskih pomagala (33).

2.7. Klinička slika

Pojava simptoma Parkinsonove bolesti obično je asimetrična, odnosno pojavljuju se na jednom ekstremitetu, najčešće na ruci a postupno zahvaćaju i drugi ekstremitet s iste strane tijela da bi kasnije zahvatilo drugu polovicu tijela i trup. Ranim znakovima bolesti smatra se akinetički tremor odnosno tremor u mirovanju, rigidnost i bradikineza dok je posturalna nestabilnost kasniji simptom koji se javlja i do deset godina nakon trajanja bolesti. Iako je bolest poznata po svojim motoričkim simptomima posljednjih se godina sve veći naglasak stavlja na njezine nemotoričke simptome koji bi u budućnosti mogli biti korisni u ranoj dijagnostici (34).

2.7.1. Motorički simptomi

Pojava motoričkih simptoma presudna je u postavljanju dijagnoze Parkinsonove bolesti a glavni predstavnici ove skupine su rigor, posturalna nestabilnost, bradikinezija i akinetički tremor. Tipično je da se simptomi pojavljuju asimetrično, najprije na jednom ekstremitetu a kasnije se prošire na drugi. Tremor je karakteristično akinetički, to jest pojavljuje se u mirovanju i smiruje se kretanjem a opisuje se kao “tremor brojanja novca” jer uključuje pokrete palca i kažiprsta. Rigidnost je pojam koji označava povišen tonus odnosno pojačani otpor prema izvođenju pasivnih kretanja te zbog prisutnosti tremora koji mu superponira pokreti koji nastaju uspoređuju se s preskakanjem zupčanika što se naziva “fenomenom zupčanika”. Bradikinezija to jest usporenost kretanja izraženija je pri voljnim pokretima te se očituje u mimici osobe, glasu i pisanju. Tako je kod oboljele osobe vidljiva hipomimija, tihog su glasa odnosno prisutna je hipofonija i pišu sitnim slovima to jest prisutna je mikrografija. Progresijom bolesti hod bolesnika postaje karakteriziran pognutim stavom tijela, sitnim koracima s ubrzanjem što se još naziva festinacija. Uz festinaciju karakteristični simptom Parkinsonove bolesti je gubitak posturalnih refleksa koji se ispituju tako da stojeći iza pacijenta povučemo ga natrag i gledamo kakva mu je stabilnost (35).

2.7.2. Nemotorički simptomi

Parkinsonova bolest je uz motoričke simptome popraćena mnogobrojnim nemotoričkim simptomima. Iako su nemotorički simptomi posebice problem u kasnijim stadijima bolesti, simptomi su vrlo česti kroz sve faze i mogu se podijeliti u kategorije disfunkcije autonomnog živčanog sustava, neuropsihijatrijske poremećaje (apatija, demencija, anksioznost, napadaji panike, halucinacija, depresija), poremećaje spavanja (pretjerana pospanost, napadaji spavanja, insomnija) i ostale (umor i senzorni poremećaji). Kategoriju disfunkcija autonomnog živčanog sustava potrebno je razlučiti u simptome kardiovaskularnog sustava, gastrointestinalnog (disfagija, produljeno pražnjenje želuca, konstipacija), urogenitalnog (nikturija, urgentna inkontinencija, učestalost mokrenja, erektilna disfunkcija), poremećaje termoregulacije, pretjeranog znojenja, abnormalnosti zjenica i respiratorne poremećaje (8). U jednom od provedenih istraživanja ustanovilo se da 98,6% bolesnika prijavljuje barem jedan nemotorički simptom dok se prosječno identificira njih osam po osobi. Neki od nemotoričkih simptoma mogu biti dodatna posljedica dopaminske deficijencije u središnjem živčanom sustavu ili nuspojava dopaminske terapije dok drugi predstavljaju kompleksne patološke mehanizme Parkinsonove bolesti (36).

3. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Nemotorički simptomi mogu se javiti i do nekoliko godina prije motoričkih to jest javljaju se u pretkliničkom stadiju bolesti. Najčešće prijavljivani su ortostatska hipotenzija, disfagija, konstipacija, senzorne promjene kao što su anosmija te bolovi i parestezije, poremećaji spavanja, pojačano znojenje, pojačano izlučivanje lojnica, depresija, anksioznost, oklijevanje pri uriniranju i seksualna disfunkcija.

Dobro je poznato kako se kod slikara koji boluju od neurodegenerativnih bolesti može promijeniti stil slikanja, neki od njih izgube umijeće slikanja dok drugi pronađu novi način ekspresije umjetnosti a sve to prije same pojave motoričkih simptoma. U jednom prijavljenom slučaju primijećena je dramatična promjena stila slikanja iz apstrakcije do ekstremnog realizma. Neke promjene u umjetničkom izrazu također su povezane s dopaminergičnom terapijom i sindromom disregulacije dopamina što je jatrogeno stanje karakterizirano višom razinom dopamina (37).

3.1. Disfunkcija autonomnog živčanog sustava

3.1.1. Kardiovaskularni sustav

Ortostatska hipotenzija

Velik dio bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti pati od ortostatske hipotenzije kao posljedice simpatičke denervacije u kombinaciji s poremećenom kardiovaskularnom regulacijom. Ortostatska hipotenzija definira se kao pad sistoličkog krvnog tlaka za najmanje 20 mmHg ili pad dijastoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg unutar tri minute od uspravljanja (38), a prijavljena je u 10-20% pacijenata te se taj postotak ujedno povećava s brojem godina i napredovanjem bolesti stoga ukoliko nije prepoznata pacijenti nerijetko završe u hitnoj službi zbog vrtoglavice ili sinkope (39). Simptomi uključuju omaglicu i vrtoglavicu prilikom stajanja, rjeđe pri sjedenju, uz prisustvo umora, svrbeža duž leđa i vrata te bolova u vratu i ramenima (40).

Od nefarmakoloških mjera vrijedi spomenuti dijetetske preporuke koje podrazumijevaju pojačan unos soli i 2-2,5L vode, spavanje s povišenim uzglavljem za 30° zbog prekonocnog intravaskularnog gubitka volumena krvi te posljedičnog nastupa simptoma po buđenju, nošenja kompresijskih čarapa i abdominalnih steznika, prakticiranja prilagođene tjelesne aktivnosti poput vožnje sobnog bicikla ili plivanja te uvježbavanje određenih fizikalnih manevara za olakšanje simptoma poput križanja nogu uz zadržanu kontrakciju, ponavljanih kontrakcija glutealnih mišića na 30 sekundi, čučanja, naginjanja trupa unaprijed te stajanja na prstima. Ujedno se preporuča redoviti unos većeg broja manjih obroka s malo ugljikohidrata radi izbjegavanja nastupa postprandijalne hipotenzije kao i izbjegavanje konzumiranja alkohola. Ukoliko nefarmakološke mjere nisu dale zadovoljavajuće rezultate kontrole simptoma ortostatske hipotenzije prije svega potrebno je evaluirati medikamentoznu terapiju koja potencijalno ima negativan učinak na krvni tlak te njegovu korekciju. Uz to postoji mogućnost uvođenja lijekova koji direktno uzrokuju vazokonstrikciju to jest midodrina koji spada u skupinu alfa adrenergičkih agonista, nadalje droksidrope koja povisuju razinu noradrenalina, te posljednjeg fludrokortizona koji povećava intravaskularni volumen (41). Još jedan od lijekova izbora kod liječenja ortostatske hipotenzije je domperidon (42). Ortostatska hipotenzija uvelike utječe na kvalitetu života oboljelog jer doprinosi smanjenoj pokretljivosti, učestalim padovima te smanjenoj mogućnosti obavljanja životnih aktivnosti stoga je potrebno

obratiti pozornost na kontrolu simptoma te liječenje istih.

3.1.2. Gastrointestinalni sustav

Konstipacija

Konstipacija je najčešće prijavljivani nemotorički simptom Parkinsonove bolesti vezan uz gastrointestinalni sustav a može prethoditi motoričkim simptomima i do 20 godina (43). U oboljelih od Parkinsonove bolesti konstipacija je rezultat usporenja prolaženja sadržaja kroz crijeva uz distoniju pelvične muskulature te paradoksalnu kontrakciju puborektalnog mišića. Kao problem se nameće posljedična odgođena apsorpcija levodope čime se pogoršavaju motorički simptomi bolesti. Konstipacija se može javiti i kao nuspojava nekih antiparkinsonika poput agonista dopamina i antikolinergika kao i drugih često korištenih lijekova poput antidepresiva, suplemenata željeza ili antihipertenziva (44). Rano prepoznavanje dovodi do boljih zdravstvenih ishoda kao i povećanja kvalitete života. Kombinacijom nefarmakoloških metoda poput povećanog unosa vode, prehrane s visokim sadržajem vlakana te poticanje na tjelesnu aktivnost promovira se najbolja moguća zdravstvena skrb kao i postizanje dobrog zdravstvenog ishoda (43).

Postoji nekoliko lijekova koji su se pokazali učinkovitima u liječenju konstipacije ali njihova učinkovitost u oboljelih od Parkinsonove bolesti nedovoljno je istražena a to su prukaloprid, mosaprid te lubipriston (44). Ujedno može pomoći korištenje makrogola, psiliuma, laktuloze kao predstavnika osmotskih laksativa ili kratkotrajna primjena laksativa (45).

Mučnina i povraćanje

Simptomi gastropareze to jest mučnina i povraćanje popraćeni osjećajem nadutosti prisutni su u gotovo 70 – 100% oboljelih od Parkinsonove bolesti. Javlja se zbog dokazanog učinka levodope na gastrointestinalni sustav to jest na usporavanje peristaltike uz istovremenu usporenu apsorpciju koja se odvija u tankom crijevu. Dopaminski antagonisti, to jest lijekovi sa suprotnim učinkom od levodope nameću se kao izbor u liječenju i sprječavanju

gastropareze ali oni su kontraindicirani zbog svog centralnog djelovanja i nuspojava. Lijek izbora u ovom slučaju je Domperidon, dopaminski agonist koji ne prelazi krvno – moždanu barijeru zbog čega ne pogoršava ekstrapiramidne simptome a poboljšava gastrointestinalne simptome (46). Nadalje, preporuča se korištenje mosaprida i ondansetrona. Važno je napomenuti kako se korištenje metoklopramida, proklorperazina i cinarazina ne preporuča zbog mogućih ekstrapiramidnih nuspojava (45). Ujedno se preporuča eradikacija infekcije *Helicobacter pylori* jer se dokazalo kako ona u oboljelih može dovesti do kaheksije i smanjene apsorpcije levodope (46).

Disfagija

Disfagija ili otežano gutanje simptom je koji je često neprepoznat zbog činjenice da se samo oko 10% pacijenata potuži svom liječniku na ovaj poremećaj a iznimno ga je važno ne zanemariti jer dovodi do ozbiljnih komplikacija poput aspiracijske pneumonije koja je vodeći uzrok smrti u oboljelih od Parkinsonove bolesti. Njegovatelju je potrebno često i ciljano postavljati pitanja u čemu nam može poslužiti specijalizirani upitnik MDT – PD tj Munich dysphagia test – Parkinson's disease. U pacijenata s demencijom, kaheksijom ili pojačanim slinjenjem važno je posumnjati na prisutnost disfagije, učiniti pretrage poput fiberoptičke endoskopske procjene gutanja ili videofluoroskopske procjene gutanja kako bi se na vrijeme uključio logoped koji će bolesnika podučiti kompenzatornim tehnikama gutanja ili u krajnjem slučaju da se preporuča ugradnja perkutane endoskopske gastrostomije (PEG-a) (47). Kao oblik terapije preporuča se pokušati sa terapijskom korekcijom motoričkih simptoma imajući na umu da levodopa i apomorfina mogu poboljšati funkciju rane faze gutanja ali uz umanjivanje učinkovitosti gutanja. Nadalje, modifikacija hrane i tekućine na način da se utječe na njezinu konzistenciju, redovni logopedski tretmani i vježbe gutanja, te ukoliko je potrebno kratkotrajno uvođenje nazogastrične sonde su mogućnosti kojima se tretira disfagija (40).

3.1.3. Urogenitalni sustav

Disfunkcija urotrakta

Simptomi disfunkcije urogenitalnog trakta često se javljaju u oboljelih od Parkinsonove bolesti odnosno zahvaćaju između 38 i 71% oboljelih (48). Simptome možemo podijeliti na simptome donjeg urinarnog trakta i to na one koji su povezani uz pohranu urina te one koji su povezani s pražnjenjem mokraćnog mjehura. Najčešće prijavljivani simptomi povezani s punjenjem mokraćnog mjehura su učestalo mokrenje, urinarna urgencija i nokturija sa ili bez inkontinencije. Potrebno je skrenuti pozornost na simptome disfunkcije urotrakta jer značajno snižavaju kvalitetu života, povećavaju rizik za padom i čest su razlog institucionalizacije pacijenata.

Prije uvođenja farmakološke terapije preporučaju se konzervativni oblici liječenja poput vježbi za jačanje zdjeličnih mišića (49), reducirati količinu unesene tekućine nakon 18h kao oblik prevencije nokturije, spavati na podignutom uzglavlju kako bi se reducirala proizvodnja urina te eventualno korigirati dopaminergičnu terapiju (42) no ukoliko ne pomažu prva linija liječenja su antimuskarinski lijekovi. Antimuskarinski lijekovi koriste se kod preaktivnog mokraćnog mjehura ali s njima treba biti oprezan jer mogu pogoršati simptome konstipacije i kognitivnog oštećenja (49). Još neki od korištenih lijekova su desmopresin učinkovit kod liječenja noćne poliurije, tropium klorid i tolterodine koji spadaju u skupinu antikolinergika, botulinum toksina tipa A aplikacijom u mišić detruzora i levodopa (42). Za levodopu se zasad vjeruje kako akutno ima negativan učinak ali nakon dugotrajnog uzimanja pokazuje pozitivan efekt stoga su potrebna daljnja istraživanja vezana uz njezin učinak na urotrakt (49).

Seksualna disfunkcija

Seksualna disfunkcija je vrlo čest ali zanemaren simptom autonomne disfunkcije. Psihološki faktori poput osobina ličnosti, utjecaja vanjskih stresora, smanjenog samopoštovanja kao i prisutni komorbiditeti u vidu psihijatrijskih bolesti poput anksioznosti i depresije značajno utječu na percepciju i način suočavanja sa seksualnom disfunkcijom. Navedene karakteristike koje su česte kod osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti kada se

jave u kombinaciji sa neprirodnom koncentracijom dopaminergične stimulacije koja provocira seksualnu motivaciju mogu potaknuti aberantno seksualno ponašanje. Preporuča se da liječnici rutinski uzimaju u obzir psihološke, organske i jatrogene faktore koji utječu na seksualno funkcioniranje oboljelih osoba kroz, na primjer korištenje validiranih upitnika kako bi se promoviralo razumijevanje navedenog simptoma autonomne disfunkcije (50).

Tako je prema jednom istraživanju provedenom na 75 osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti prijavljeno da 87.5% žena ima problema sa postizanjem uzbuđenja, te ujedno je 75% prijavilo probleme s postizanjem orgazma a smanjenu seksualnu želju prijavilo je 47%. Muškarci prijavljuju erektilnu disfunkciju u 68% ispitanika, preuranjenu ejakulaciju u 41%, te problemi sa postizanjem orgazma u 40%. U navedenoj studiji autori su istaknuli da utjecaj prijašnjih aspekata seksualnog života utječe na seksualne aspekte za vrijeme bolesti (51).

S obzirom da se seksualna disfunkcija može pojaviti kao nuspojava određenih lijekova potrebno je prije svega evaluirati terapiju koju bolesnika uzima a obratiti pozornost na alfa blokatore koji mogu uzrokovati erektilnu disfunkciju, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina koji uzrokuju anorgazmiju i dopaminergičnu terapiju koja može ujedno imati negativan učinak na seksualnu funkciju. Od terapijskih opcija za liječenje opisanih simptoma autonomne disfunkcije spominju se sildenafil, apomorfin u injekcijama i papaverine ili alprostadil (42).

3.1.4. Neuropsihijatrijski simptomi

Neuropsihijatrijski simptomi od kojih su najznačajniji demencija, anksioznost, depresija, apatija i umor bitno smanjuju kvalitetu života oboljelih te se njihovo pojavljivanje često veže s *on* i *off* fazama bolesti. Tako na primjer u *off* fazama prisutan je umor i loše raspoloženje dok je u *on* fazi osoba dobre pažnje, s dobrom motivacijom, iako se u tim fazama često javljaju hiperaktivnost, impulzivnost i osjećaj euforije.

Demencija

Demencija je kognitivni poremećaj prijavljen u više od 30% pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti uglavnom starijih od 70 godina (52). Demenciju karakterizira

progresivni pad kognitivnih funkcija u odnosu na raniju razinu zahvaćajući pamćenje, razumijevanje, orijentaciju i sposobnost učenja. Ujedno je važno naglasiti kako je specifičnost kod bolesnika s demencijom u Parkinsonovoj bolesti da se često javljaju vizualne halucinacije (49). Prilikom kognitivne procjene osobe oboljele od Parkinsonove bolesti potrebno je uzeti u obzir kako je najčešći oblik demencije subkortikalna demencija to jest tip kognitivnog propadanja koji utječe na obradu informacija, pasivnost, usporeno razmišljanje i distraktibilnost dok za usporedbu kod Alzheimerove bolesti kortikalna demencija najviše utječe na jezik i pamćenje (54).

S napredovanjem propadanja kognitivnih sposobnosti nameće se potreba uvođenja farmakološke terapije. U tu svrhu najčešće se koristi donepezil koji se pokazao kao lijek za poboljšavanje kognitivnih funkcija ali sa čestim kolinergičnim nuspojavama (55). Također, još jedan od lijekova koji se nameće kao moguć izbor je rivastigmin iako se mučnina, povraćanje, vrtoglavica i tremor češće javljaju kao nuspojava u usporedbi s donepezilom. Stoga se zaključuje kako oba lijeka smanjuju progresiju demencije ali se donepezil češće bolje podnosi a ujedno i koristi (56). U slučajevima da se inhibitori kolinesteraze dobro ne podnose preporuča se korištenje antagonista NMDA receptora kod bolesnika s teškom demencijom uz Parkinsonovu bolest (42).

Depresija

Depresija kao i anksioznost često su prijavljivani nemotorički simptomi te se mogu pojaviti i do pet godina prije pojave motoričkih simptoma. Kod Parkinsonove bolesti prosječna prevalencija velikog depresivnog poremećaja je 17%, dok se distimija javlja u 13% a mali depresivni poremećaj u 22% oboljelih, stoga je ključno pravovremeno prepoznati depresiju i liječiti je (57). U oboljelih osoba koje razviju depresiju kod 15-20% se prepisuju antidepresivi (58), a najbolje toleriran se pokazao sertralin zbog povećanja mobilnosti, a ujedno i kvalitete života (59).

U terapiji za liječenje depresije kod Parkinsonove bolesti također se koriste triciklički antidepresivi poput nortriptilina i dezipramina te inhibitori ponovne pohrane serotonina čiji su predstavnici citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksamin (45).

Anksioznost

U više od 40% oboljelih primijećena je klinički značajna anksioznost, uključujući napadaje panike i fobičnih poremećaja a to je prosjek značajno viši od pojavnosti u općoj populaciji (59). Strah od potrebe za smještavanjem u instituciju, ili strah od umiranja i „postajanja ludim“ su specifičnosti za anksiozne poremećaje kod osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti (60).

Apatija

Apatija se može definirati kao manjak motivacije koja se manifestira beznađem, sniženim raspoloženjem ali ne nužno anhedonijom (61) a prijavljena je u gotovo polovice pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti (62). Onesposobljavajući je simptom, najčešći u novonastalim neliječenim bolesnicima koji se prezentira kao izolacija s depresivnim raspoloženjem. U liječenju se koriste dopaminomimetici no nerijetko je potrebno primijeniti antidepresive (63).

Deluzije i halucinacije

Za razliku od halucinacija koje se javljaju u bolesnika oboljelih od shizofrenije koje su tipično auditorne i grandiozne prirode, halucinacije u Parkinsonovoj bolesti su najčešće vizualne sa slikama potaknutim iz njihova okruženja (64). Sa progresijom sindroma vizualni fenomeni postaju dobro formirani, auditorne halucinacije su rijetke i nisu uznemiravajuće dok taktilne, olfaktorne i gustatorne su također rijetke. U jednom provedenom istraživanju navedeno je kako pacijenti smješteni u mirovnim domovima 16 puta češće prijavljuju halucinacije od pacijenta koji žive u vlastitom domu (65).

Deluzije se javljaju u mlađoj populaciji oboljelih za razliku od halucinacija i zapravo nisu usko vezane uz kognitivno propadanje. Tip deluzija koji se kod njih javlja najčešće je paranoidne naravi često vezan uz bračnu nevjeru ili uz strah od napuštanja naprimjer otpuštanje iz mirovnog doma. Zaključuje se također da grandiozne deluzije, deluzije vezane uz religiju koje su specifične za shizofreniju, kod Parkinsonove bolesti su rijetke (66).

Psihoza

Psihoza u Parkinsonovoj bolesti je simptom koji se pojavljuje u 20-40% oboljelih a povezuje se s depresijom, lošijom kvalitetom života i češćim smještavanjem oboljelog u mirovni dom. Za svakog pacijenta koji razvije psihozu mora biti isključena mogućnost reverzibilnog uzroka poput delirija, primarne mentalne bolesti ili demencije (67). Rizični faktori za razvoj psihoze uključuju primjenu dopaminergičkih lijekova, starenje, demenciju, pojavljivanje Parkinsonove bolesti u ranijoj dobi, komorbiditeti poput depresije, anksioznosti, dnevnog umora i poremećaji spavanja (68). Kod liječenja psihoza od farmakološke terapije preporuča se korištenje kvetiapina kao prve linije i klopazina. Kvetiapin se tipično primjenjuje zbog nesanice te se doza povisuje do nestanka simptoma. U studiji provedenoj na 35 pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti, njih 15 ih je bilo prebačeno na klopazin od čega je u njih 12 primjećen pozitivan odgovor na isti a ujedno je njih 6 od ostalih 20 bilo na kvetiapinu naredna 24 mjeseca (69). Uz kvetiapin, klopazin u dozi manjoj od 50mg dnevno smatra se sigurnim i efikasnim u smanjenju simptoma psihotičnih epizoda koji za razliku od klopazina ne zahtjeva redovne kontrole leukocita pošto je u 1% pacijenata na klopazinu prijavljena agranulocitoza (70).

Poremećaji impulzivne kontrole

Promjene u ponašanju kod oboljelih od Parkinsonove bolesti povezane s dopaminergičnom terapijom prepoznate su još prije 40 godina. Hiperseksualnost i pojačana izraženost libida spominju se kao nuspojava levodope još u starijoj literaturi kao i patološko kockanje, kompulzivno kupovanje i prejedanje (71). Tako jedna studija prikazuje kako 17.5% od ukupno 103 pacijenta koji su novo dijagnosticirani bolesnici imaju jedan od poremećaja impulzivne kontrole što govori u prilog tome da navedeni poremećaji nisu samo nuspojava dopaminergične terapije (72). Spomenuti simptomi najčešće reagiraju na smanjenje doze dopaminskih agonista dok drugi autori preporučaju dodavanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, kvetiapina, valproične kiseline, naltrexona ili topiramata u terapiju. Također su se donepezil i klopazin pokazali kao uspješni u liječenju spomenutih simptoma (73).

3.2. Poremećaj spavanja

Poremećaji spavanja javljaju se na početku same bolesti i vrlo često zahvaćaju više od polovice bolesnika. Najčešće se manifestira u vidu drijemanja i pospanosti tokom dana, sa često prisutnim sindromom nemirnih nogu, poremećajem REM faze i apneja sindromom. Buđenje tokom noći je tri puta češće nego kod zdrave populacije i mogu ga uzrokovati bradikinezija, rigiditet miškulature i tremor (74). Polisomnografijom je utvrđeno kako oboljeli od Parkinsonove bolesti sveukupno manje spavaju, češće se bude i više vremena provedu sveukupno budnim uspoređujući ih s kontrolnom grupom (75). Dobro uzeta anamneza i heteroanamneza znatno će olakšati diferencijaciju poremećaja kako bi se smetnje adekvatno liječile (42).

S ciljem neremećenja sna potrebno je liječiti noćnu akineziju koja se manifestira nemogućnošću okretanja ili ustajanja iz kreveta zbog odlaska na toalet (74). S tom svrhom terapijski izbor je levodopa u obliku brzodjelujućih ili sporodjelujućih preparata poput rotigotina, pramipeksola i ropinirola, apomorfina u infuziji i kabergolina (41). Ujedno za liječenje nesаницe kao terapijski izbor se nameće melatonin, zolpidem, kvetiapin, klopazin i duboka mozgovna stimulacija.

3.3. Poremećaj znojenja

Poremećaj znojenja zahvaća gotovo dvije trećine oboljelih od čega je hiperhidroza češća no hipohidroza. Hiperhidroza vezana je uz *off* stanje bolesti to jest nisku koncentraciju cirkulirajuće levodope jer se prekomjerno znojenje povezuje s koncentracijom levodopom koja cirkulira plazmom. Zaključuje se kako do stabilizacije prekomjernog znojenja dolazi ukoliko se postigne stabilna doza slobodne levodope u plazmi (69).

Uz hiperhidrozu nerijetko se javlja hipohidroza koja se u oboljelih većinom očituje lošim podnošenjem vrućine. Oba navedena poremećaja utječu na kvalitetu života oboljele osobe, uzrokujući neugodnosti te ujedno socijalnu izolaciju. Poboljšanje simptoma se postiže prilagodbom terapije levodopom, ako se radi o simptomima izazvanim *off* fazama, jer iako su antikolinergički lijekovi terapijska opcija oni se ne uvode zbog brojnih nuspojava, među ostalim i utjecaja na kognitivne sposobnosti. Ujedno se oboljelima preporuča izbjegavanje vrućine (75).

3.4. Poremećaji senzornih funkcija

Poremećaj vida

Oslabljena vidna oštrina, kontrastna osjetljivost, neprepoznavanje boja, temporalna osjetljivost, poremećaj percepcije pokreta, poremećaji s perifernim vidom, osjetljivost okularne površine, promijenjen suzni film, smanjeni broj treptaja sve su komplikacije Parkinsonove bolesti povezane s vidom (76). Ujedno Parkinsonova bolest utječe na dilataciju odnosno suženje zjenice zbog utjecaja na parasimpatički odnosno simpatički sustav. Oštećenje simpatičke inervacije zjenica posljedično dovodi do Hornerovog sindroma obilježenog djelomičnom ptozom, miozom i anhidrozom dok oštećenje parasimpatičke inervacije može rezultirati midrijatičnom inervacijom zjenica (77).

Anosmija

Vjeruje se kako idiopatska anosmija predstavlja jedan od najranijih simptoma Parkinsonove bolesti. Kroničnu anosmiju ili hiposmiju mogu uzrokovati mnogobrojna stanja a neka od njih su kongenitalne malformacije, postraumatska stanja, postinfekcijska stanja ili idiopatske i neurodegenerativne bolesti. Anosmija se povezuje sa starenjem i često se nalazi kod oboljelih od Parkinsonove bolesti. Pacijenti nerijetko prijavljuju kako su izgubili osjet njuha godinama prije postavljanja dijagnoze Parkinsonove bolesti stoga postoji osnova za vjerovanje kako je gubitak njuha jedan od simptoma prodromalne faze Parkinsonove bolesti (78).

3.5. Bolovi i parestezije

Poremećaj osjeta i bolovi česti su nemotorički simptomi te ujedno imaju najjači negativan utjecaj na kvalitetu života. Javljaju se u 65% pacijenata, te je ujedno otkriveno kako pacijenti s Parkinsonovom bolešću imaju niži prag tolerancije na bol. Poremećaji osjeta i bolovi ovisni su o *on* I *off* fazi bolesti. Niska tolerancija na prag boli češća je u *off* fazi

prilikom čega unosom levodope ili apomorfina se smanjuju tegobe. Navedena bol može biti generalizirana ili lokalizirana na područje abdomena i prsa ali najučestalije se pojavljuje na ekstremiteta (79).

Bolovi u ramenima prepoznati su kao rani i ponekad inicijalni simptom Parkinsonove bolesti (80).

Sindrom nemirnih nogu

Akatizija je nemogućnost mirnog sjedenja i za razliku od sindroma nemirnih nogu uključuje cijelo tijelo. Ovaj simptom najčešće se povezuje s blokadom dopaminskih receptora poput blokade sa metoklopramidom ili haloperidolom i karakterizirano je stereotipnim i ponavljajućim križanjem nogu (80).

3.6. Uloga medicinske sestre kao člana multidisciplinarnog tima

Zdravstvena njega bolesnika jedan je od aspekata u procesu liječenja osobe oboljele od Parkinsonove bolesti čiji je krajnji cilj povećanje kvalitete života a ujedno i očuvanje neovisnosti bolesnika. Ključno je pri tome da zdravstvena njega bude dobro isplanirana i individualizirana stoga medicinska sestra kao članica multidisciplinarnog tim mora biti u mogućnosti sagledati sve aspekte uključujući fizičko, psihičko te socijalno stanje bolesnika (3).

Mnogi bolesnici skloni su poricanju bolesti po postavljanju dijagnoze, odbijaju liječenje i uključivanje obitelji u proces skrbi stoga medicinska sestra mora biti svjesna navedenog problema kako bi znala pristupiti bolesniku što je ključno u pravovremenom i pravilnom suočavanju sa simptomima koji se postupno javljaju. Pri tome pruža bolesniku psihološku pomoć kako bolest nebi doživljavao kao teret te ga ujedno educira o nefarmakološkim oblicima liječenja Parkinsonove bolesti. Detaljno uzeta anamneza pomaže joj prilikom utvrđivanja sestrinskih dijagnoza u procesu zdravstvene njege koja joj daje uvid u fizičko, psihičko i socijalno stanje te stupanj samostalnosti i njegove mogućnosti zadovoljavanja osnovnih ljudskih potreba. Najčešći problemi s kojima se susreće pri tome su održavanje tjelesne težine koja je vrlo često ometana zbog osjećaja neugode koja se stvara

radi sporosti uzrokovane bradikinezijom i neurednosti u jelu prilikom pojave tremora. Uz to javlja se suhoća usta čime je otežano uzimanje hrane a ujedno i gutanje zbog tremora jezika koji pacijentu onemogućava oblikovanje zalogaja. Također zbog prisutne disfagije nerijetko dolazi do aspiracijske pneumonije zbog čega se zaključuje kako je potrebno često procjenjivati mogućnost gutanja. Ujedno, padovi su čest uzrok lomova u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti stoga prije svega se naglašava potreba za prilagodbom okoline i poticanjem na korištenje ortopedskih pomagala.

Opisani problemi ukazuju na kompleksnost zdravstvene njege oboljelih od Parkinsonove bolesti čime dolazimo do zaključka kako je poželjna dodatna edukacija medicinske sestre koja se brine za navedenu skupinu bolesnika kako bi se kvalitetnije suočila s rješavanjem ciljeva zdravstvene njege i omogućila bolesniku što dugotrajnije očuvanje samostalnosti a ujedno povećala kvalitetu života njega i njegove obitelji ili skrbnika (81).

4. Zaključak

Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti sve su više prepoznati kao vodeći uzrok invalidnosti i smanjene kvalitete života oboljelih jer se nerijetko Parkinsonova bolest primarno gleda kroz njezine motoričke simptome dok nemotorički ostaju neprepoznati a samim time i neliječeni. Tome ujedno pridonose i kognitivni poremećaji koji prate bolest zbog kojih pacijent nije u mogućnosti adekvatno se suočiti s novonastalim simptomima a ujedno ih i izraziti stoga ih je iznimno važno prepoznati zbog znatnog narušavanja kvalitete života a ujedno i vitalnih implikacija. Tako na primjer disfagija dovodi do aspiracijske pneumonije, vodećeg uzroka smrtnosti bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti, dok ortostatska hipotenzija nerijetko prouzroči padove a time i prijelome koji mogu biti fatalni. Ne smiju se zanemariti ni poremećaji autonomne disfunkcije poput prekomjernog znojenja i poremećaja mokrenja koji dovode do izolacije bolesnika a posljedično narušavaju psihički status i kvalitetu života. Ujedno kod već utvrđenih poremećaja naglasak se stavlja na njihovo praćenje, evaluaciju i prilagodbu životnih navika.

Naposljetku, naglašava se potreba za multidisciplinarnim pristupom, to jest osim obitelji, prijatelja i kolega, brigu o bolesniku trebaju pružati liječnik obiteljske medicine, neurolog, medicinska sestra, logoped, radni terapeut, psiholog, fizioterapeut i drugi jer dobrom suradnjom između članova tima pridonijet će se edukaciji koja je ključna za kontrolu simptoma.

Kako bi se povećala svijest o potrebi za ranom dijagnostikom i liječenjem Parkinsonove bolesti a u Hrvatskoj je u svibnju 2002. godine osnovana Hrvatska udruga bolesnika s poremećajima pokreta ili skraćeno HUBPP gdje Parkinsonova bolest predstavlja najpoznatiji poremećaj. Namjera je udruge poboljšanje kvalitete života kao i edukacija osoblja posebice liječnika neurologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite kako bi se što je ranije moguće krenulo sa liječenjem bolesti (9).

5. Literatura

- 1) Béné R, Antić S, Budišić M i sur. Parkinson's disease. *Acta Clin Croat.* 2009;48:377–80.
- 2) Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2011;1(1):1-16.
- 3) Trogrlić Lj, Stipanović M. Kvaliteta života bolesnika sa Parkinsonovom bolešću. Prvi hrvatski simpozij medicinskih sestara i tehničara neurologije s međunarodnim sudjelovanjem; zbornik radova. 2005;59-61.
- 4) Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V i sur, ur. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska naklada. 2009;1: 272-83.
- 5) We W, Seppi K, Tanner CM i sur. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013: DOI: 10.1038/nrdp.2017.13
- 6) Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin.* 2015;33(1):39-56.
- 7) Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:132-44.
- 8) Wolters EC, Bosboom JLW. Parkinson's Disease. U: Wolters EC, van Laar T, Berendse HW, i ur. *Parkinsonism and Related Disorders.* Amsterdam. VU University Press. 2010;3:143-57.
- 9) Relja M. Parkinsonova bolest – etiologija, dijagnostika i liječenje. *Medix.* 2004;52:107-8.
- 10) Dotchin CL, Jusabani A, Walker RW. Non-motor symptoms in a prevalent population with Parkinson's disease in Tanzania. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(6):457–60.
- 11) Olanow CW, Schapira AHV. Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders. *Harrison's neurology in clinical medicine,* McGraw-Hill Education. 2013;3:333-46.
- 12) Fernandez HH. Update on Parkinson disease. *Clevel Clin J Med.* 2015;82:563–8.
- 13) Butković - Soldo S, Titlić M. *Neurologija.* Medicinski fakultet u Osijeku; 2012.
- 14) Santra A, Kumar R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. *Indian J Nucl Med* 2014;29(4): 210–21.

- 15) Oravivattanakul S, Benchaya L, Wu G i sur. Dopamine Transporter (DaT) Scan Utilization in a Movement. Disorder Center. International Parkinson and Movement Disorder Society. 2015;1:31-35.
- 16) Mortezaazadeh, T, Seyedarabi, H, Mahmoudian B i sur. Imaging modalities in differential diagnosis of Parkinson's disease: opportunities and challenges. Egyptian journal of radiology and nuclear medicine. 2021;1: 52:79.
- 17) Vidović M, Sinanović O, Smajlović DŽ i sur. Doppler sonography characteristics of vertebrobasilar circulation in patients with Parkinson's disease. bosnian journal of basic medical sciences 2008;8(3): 251-253.
- 18) Oravivattanakul S, Benchaya L, Wu G i sur. Dopamine Transporter (DaT) Scan Utilization in a Movement. Disorder Center. International Parkinson and Movement Disorder Society; 2015 31-35
- 19) Gamulin S. Patofiziologija za visoke zdravstvene škole. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
- 20) Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease & Movement Disorders, 6th edition. Wolters Kluwer, 2015.
- 21) Marsden CD, Parkes JD. 'On-off' effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. Lancet 1976;1:292-6.
- 22) Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. Medicus 2019;28(1):27-32.
- 23) Ferreira JJ. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol., 2013;20(1):5-15.
- 24) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
- 25) Bergamasco B, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Neurol.2000;101:372-80.
- 26) Blair HA, Dhillon S. Safinamide: a review in Parkinson's Disease. CNS Drugs. 2017;31(2):169-76.
- 27) SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010.
- 28) Limousin P, et al. Acute administration of levodopa–benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, in Parkinson's disease. Clin Neuropharm.1995;18:258-65.
- 29) Schwab RS, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. JAMA. 1969;208:1168-70.

- 30) Poewe W, Seppi K, Tanner CM i sur. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
- 31) Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*. 2011;77:288–94. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.
- 32) Borg K, Bekkelund SI, Henriksson M i sur. Parkinson's disease: Physical Activity in the Prevention and Treatment of Disease. Professional associations for physical activity. Stockholm: Swedish National Institute of Public Health. 2010:541–7.
- 33) Danziger N, Alamowitch S. *Neurologie*. 12e édition. Paris: MED – LINE. 2018:151–7.
- 34) Massano J, Bhatia KP. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:1-11.
- 35) Brinar V, Sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 64; 294–304; 553–9.
- 36) Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinson's Dis*. 2017;3(3):1-9.
- 37) Junkovic A, Telarovic S. The effects of art therapy on Parkinson's and Alzheimer's disease. Croatian Institute for Brain Research, School of Medicine, University of Zagreb. *medicina fluminensis*. 2021; 57(3):236-243.
- 38) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, i sur. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72.
- 39) Stacy M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*. 2022;121:9–17.
- 40) Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):53–67.
- 41) 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.
- 42) Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR i sur. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- 43) Cheesman M, Ho H, Bishop K, Mo-Kyung S. Constipation Management in Parkinson

- Disease. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2021;53(6):262-266.
- 44) Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(6):625–39.
- 45) Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, i sur. Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease—An Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord*. 2011;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602.
- 46) Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Park Relat Disord* 2012;18(5):433–40.
- 47) 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.
- 48) Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, Kirby RS, Quinn NP, Marsden CD, i sur. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol*. 1985;57:652–6.
- 49) Batla A, Tayim N, Pakzad M, Panicker JL. Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18-45. DOI 10.1007/s11940-016-0427-0.
- 50) Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M, Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008;14:451-456.
- 51) Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther* MareApr. 2004;30(2):95-105.
- 52) Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996;53:538–42.
- 53) Pliva zdravlje: Demencija u Parkinsonovoj bolesti [Internet]. 2017 [pristupljeno 29 June 2017]. Dostupno na:
<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28127/Demencija-u-Parkinsonovojbolesti.html>
- 54) Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, i sur. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:1–8.
- 55) Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1654–6.
- 56) Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:183–9.

- 57) Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM i sur. Treatment with antiparkinson and antidepressant drugs: a register-based, pharmaco-epidemiological study. *Mov Disord.* 2007;22:2037–42.
- 58) Dell'Angnello G, Ceravalo R, Nuti A, i sur. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:221–7.
- 59) Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, i sur. Identification of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005;20:726–33.
- 60) Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(3):17846.
- 61) Borek LL, Amick MM, Friedman JH, Non-motor aspects of Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2006;11:541–54.
- 62) Castrioto A, Thobois S, Carnicella S, Maillet A, Krack P. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov Disord* 2016;31(8):1103-13.
- 63) Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25(6):763–6.
- 64) Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43:2227–9.
- 65) Stacy M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Med Clin N Am.* 1999;83:469–81.
- 66) Wand A, Peisah C. Managing psychosis in Parkinson's disease without drugs. *Neurodegenerative Disease Management.* 2015;5(4):271-274.
- 67) Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1491–8.
- 68) The Parkinson's disease study group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757–63.
- 69) Ferrara JM, Stacy M. Impulse control disorders and Parkinson's disease. *CNS Spectrums.* 2008;13:690–8.
- 70) Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, i sur. Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:464–8.
- 71) Galpern WR, Stacy M. Management of impulse control disorders in Parkinson's

- disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9:189–97.
- 72) Stacy, M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2002;19:733–9.
- 73) Van Hilten B, Hoff JI, Huub AM. Sleep disruption in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1995;51:922–8.
- 74) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K. Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease.* 2019 Aug 17. doi: 10.4061/2011/219056
- 75) Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):176–85.
- 76) Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005;65:1907–13.
- 77) Brinar V, Sur. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska naklada. 2016;64: 294–304;553–9.
- 78) Rees RN, Noyce AJ, Schrag A. The prodromes of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2019;49:320–327.
- 79) Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord.* 2016;31(8):1080-94.
- 80) Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:253–4.
- 81) Fučkar G. *Uvod u sestrinske dijagnoze.* Zagreb. Hrvatska udruga za sestrinsku edukaciju; 1996.

Životopis

Patricia Petak je rođena 13. svibnja 1995. godine u Varaždinu. U Kamenici završava Osnovnu školu Ivana Rangera te godine 2015. peti razred srednje Medicinske škole u Varaždinu. Iste godine upisuje redovni studij sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu koji završava 2018. godine. Ujedno se te godine zapošljava na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu gdje 2020. godine postaje glavna sestra Odjela za neurodegenerativne bolesti i neurogenomiku. Godine 2020. upisuje redovni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.