



OBRAVNAVA BOLNIKA S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni

11. APRIL 2018

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V MARIBORU
VELIKI AVDITORIJ

UREDNIK:

Marija Menih

STROKOVNI ODBOR:

Hrvoje Božić

Martin Rakuša

ORGANIZACIJSKI ODBOR:

Marija Menih

Marjetka Ornik Košan

Mateja Breznik

IZDAL IN ZALOŽIL:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE IN TISK:

Dravski tisk d.o.o.

Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE:

SPLETNA STRAN

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

STROKOVNI simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni (2018 ; Maribor)

Obravnavna bolnika s Parkinsonovo boleznijo [Elektronski vir] / Strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni, 11. April 2018, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru ; [urednik Marija Menih]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2018

El. zbornik

ISBN 978-961-7039-05-4

1. Menih, Marija, 1969-

COBISS.SI-ID 94272513

PROGRAM

za strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni

13.30 – 14.00	Registracija udeležencev
14.00 – 14.30	Obravnava nemotoričnih simptomov in znakov PB Tomaž Omerzu, dr. med., specializ. nevrologije
14.30 – 15.00	Demenca pri PB doc. dr. Martin Rakuša, dr. med., spec. nevrolog
15.00 – 15.30	Obravnava psihiatričnih simptomov pri PB Katarina Čeranić Ninić, dr. med., spec. psihiatrije
15.30 – 16.00	Motnje spanja pri PB Alenka Turk, dr. med., specializ. nevrologije asist. dr. Marija Menih, dr. med., spec. nevrologije
16.00 – 16.30	Odmor za kavo
16.30 – 17.00	Sekundarni parkinsonizem Karmen Vizjak Šterman, dr. med., spec. nevrologije Dejan Krajnc, dr. med., specializ. nevrologije
17.00 – 17.30	Atipični parkinsonizem Nuša Čoh, dr. med., specializ. nevrologije
17.30 – 18.00	Sarkopenija in hipovitaminoza pri bolnikih s PB Timotej Petrijan, dr. med., specializ. nevrologije Katja Karničnik, dr. med., specializ. nevrologije
18.00 – 18.30	Pomen rehabilitacije pri bolnikih s PB dr. Tadeja Hernja Rumpf, dr. med., spec. fizioterapije
18.30 – 19.00	Razprava, zaključki in sklepi

KAZALO

OBRAVNAVA NEMOTORIČNIH SIMPTOMOV IN ZNAKOV PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	5
DEMENCA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	10
OBRAVNAVA PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	14
MOTNJE SPANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	19
SEKUNDARNI PARKINSONIZEM.	31
ATIPIČNI PARKINSONISTIČNI SINDROMI.	47
SARKOPENIJA IN HIPOVITAMINOZA PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO.	56
POMEN REHABILITACIJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO	61

OBRAVNAVA NEMOTORIČNIH SIMPTOMOV IN ZNAKOV PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Marija Menih¹, Tomaž Omerzu¹, Alenka Turk²

¹Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

Izveček

Bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB) imajo poleg motoričnih tudi številne nemotorične simptome (NMS), ki močno poslabšajo kakovost življenja bolnika in svojcev. Pojavnost NMS se povečuje z napredovanjem bolezni in s starostjo bolnika. Tudi dopaminergična zdravila, ki se uporabljajo za motorične simptome in znake PB, lahko bodisi povzročijo bodisi poslabšajo NMS. V prispevku bomo predstavili najpogostejše NMS ter njihovo zdravljenje.

Ključne besede

Parkinsonova bolezen, nemotorični simptomi, zdravljenje

Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je ekstrapiramidna motnja gibanja z značilnimi motoričnimi simptomi v kombinaciji s številnimi nemotorični simptomi (NMS). PB nastane zaradi degeneracije substance nigre (pars compacta) in posledično disfunkcije dopaminergične nigrostriatne poti. Prizadete so tudi druge nedopaminergične poti, ki so odgovorne za NMS (serotoninske, noradrenergične in holinergerične poti) (1). NMS so pogosto prisotni že pred diagnozo PB in stopajo v ospredje pred motoričnimi simptomi pri napredovanju bolezni, kar močno poslabša kakovost življenja, poveča obolevnost in umrljivost. NMS pri PB so slabo prepoznani in pogosto neustrezno zdravljeni v primerjavi z motoričnimi simptomi.

Patogeneza

Večina NMS je slabo odzivnih na dopaminergično terapijo zaradi vpletenosti serotoninskih, noradrenergičnih in holinergeričnih poti (1). Braak s sodelavci je uvedel koncept patoloških procesov v šestih stadijih, ki se v 1. stadiju začnejo z degeneracijo vohalnega jedra, kar se klinično manifestira kot motnja voha (2). Pri 2. stadiju se kaže napredovanje patološkega procesa v spodnjem delu možganskega debla (2), kar vključuje degeneracijo jeder, ki so ključna za motnje spanja, homeostaze in avtonomne disfunkcije. Nekateri od teh NMS lahko nastanejo še pred motoričnimi simptomi PB. Motorični simptomi nastanejo pri stadijih 3 in 4 po Braaku s prizadetostjo substance nigre in drugih globokih možganskih jeder (2, 3).

Premotorični nemotorični simptomi

Nekateri NMS se lahko pojavijo pred motoričnimi simptomi in znaki, predvsem to velja za štiri NMS: motnje voha, motnje spanja REM (ang. Rapid Eye Movement), depresija in zaprtje (Tabela 1) (3).

Tabela 1: Nemotorični simptomi, ki se lahko pojavijo pred motoričnimi simptomi in znaki PB.

Nemotorični simptomi
Motnje voha
Motnje spanja REM
Depresija
Zaprtje

Motnje voha

Oslabljen voh je eden izmed prvih in najpogostejših NMS, pojavi se pri 90 % bolnikov (4). Patofiziologija je nejasna, patološke študije pa so pokazale strukturne spremembe v vohalnem jedru (patološki stadij 1 po Braaku) (5).

Motnje spanja REM

Med spanjem REM se normalno pojavi značilna izguba mišičnega tonusa, česar pri bolniku s PB ni, zato ta fizično doživlja sanje z glasovi in nenormalni gibi, kar je lahko zelo moteče za partnerja (6). Motnja spanja REM nastane najverjetneje zaradi degeneracije jeder v možganskem deblu, kar je povezano s patološkim stadijem 2 po Braaku (2).

Depresija

Depresija je najpogostejši psihiatrični NMS pri PB (7), pogosto se pojavi hkrati s tesnobo (8). Do depresije pride zaradi degeneracije serotoninske, limbične noradrenergične in dopaminergične poti (9). Raziskava PROMS-PD je ugotovila, da je depresija pogosteje prisotna pri bolnikih z aksialnimi motoričnimi simptomi (10). Tudi sami psihosocialni učinki zaradi diagnoze kronične degenerativne bolezni povečajo tveganje za depresijo (11). Za zdravljenje depresije pri PB se najpogosteje uporabljajo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), pogosto tudi triciklični antidepresivi (TCA), ki povzročajo zmedenost predvsem pri starejših bolnikih (12). Antidepresivom iz skupine SSRI in TCA se je treba izogibati pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce MAO-B (MAO-B - monoamine oxidase B), saj lahko ta kombinacija zdravil povzroči nevaren serotoninski sindrom (12).

Zaprtje

Zaprtje je eden izmed najpogostejših NMS in se pogosto pojavi že pred motoričnimi simptomi PB. Vzrok za zaprtje in druge avtonomne motnje je lahko prizadetost dorzalnega jedra vagusa v sklopu 2. stadija po Braaku (2). Raziskave so pokazale, da je lahko zaprtje povezano tudi z zmanjšanim pitjem in zmanjšanim občutkom za žejo. Zaprtje ni odzivno na dopaminergično zdravljenje, kar v patogenezi kaže na nedopaminergični mehanizem nastanka (13).

Drugi nemotorični simptomi

Anksioznost

Anksioznost je pogosta pri PB in je lahko tudi predklinični premotorični simptom. Več vrst anksioznih motenj je prisotnih pri PB, najpogostejše so panične motnje, socialne fobije in generalizirane anksiozne motnje. Anksioznost se lahko pojavi samostojno ali v povezavi z depresijo (8). Anksioznost je pogostejša pri mlajših bolnikih, lahko pa nastane v sklopu samega zdravljenja PB (14).

Apatija

Otopelost je pogostejša pri bolnikih s PB kot pri drugih kroničnih boleznih (15). Apatija je delno odzivna na dopaminergična zdravila, vendar je zelo verjetna vključenost nedopaminergičnih poti. Apatija je lahko kazalec zgodnje kognitivne motnje in je zato delno odzivna tudi na zaviralce acetilholinesteraze (15).

Psihoza in vidne halucinacije

Do 40 % bolnikov s PB ima med bolezenskim procesom občasno vidne halucinacije, ki so pogosto neškodljive. Z napredovanjem bolezni se pojavijo bolj neprijetni nevropsihiatrični NMS, kot so blodnje, paranoidne misli in delirij. Vidne halucinacije se lahko pojavijo tudi kot stranski učinek zdravljenja z amantadinom, antiholinergiki, s selegilinom, agonisti dopamina in redkeje z levodopo (16). Delirij se lahko pojavi v sklopu demence pri PB, pri sočasni okužbi ali v povezavi s parkinsonizmom povzročeno hiperpireksijo in pri nevroleptičnem malignem sindromu (17). Zdravljenje psihoze je zapleteno, ker lahko uvedba antipsihotikov poslabša simptome PB. Nekateri atipični antipsihotiki so lahko koristni in zmanjšajo psihiatrične NMS, zlasti klopazapin in kvetiapin (18). Dokazi o učinkovitosti kvetiapina niso tako močni, kot za klopazapin, vendar ima kvetiapin manj problematičnih stranskih učinkov (18). Novejši antipsihotiki se ne vežejo močno na receptorje D2, kar omogoča skoraj normalni dopaminergični prenos (19).

Dopaminski disregulacijski sindrom

Dopaminski disregulacijski sindrom (DDS) nastane pri PB zaradi disfunkcije sistema za nagrajevanje. Povezan je z dopaminskimi zdravili, od katerih postane bolnik odvisen, sam si jih zvišuje, ob tem pa nastopi odpornost na zniževanje odmerkov (20). DDS je lahko povezan tudi z nenormalnimi ponavljajočimi vedenji, znanimi kot ponavljanje nesmiselnih dejanj (21). Pojavijo se lahko motnje nadzora impulzov. Pri moških je pogostejše patološko hazardiranje in hiperseksualizem, pri ženskah pa kompulzivno nakupovanje in prenašanje (22).

Kognitivne motnje

Kognitivne motnje so lahko prisotne že ob postavitvi diagnoze PB. Demenca nastopi pri 40 % bolnikov s PB, in sicer s pojavnostjo, ki je približno šestkrat višja kot pri osebah brez PB (23). Demenca pri PB se kaže s sliko prizadetosti čelnega režnja, prisotne so motnje izvršilnih funkcij, slabše so vidno-prostorske sposobnosti in spomin (24). V patološki proces so vpleteni degeneracija nigrostriatne poti, izguba holinergičnih celic v jedru basalis Meynert in prisotnost Lewyjevih telesc kortikalno in subkortikalno (25), zmanjšan je volumen hipokampusa, parahipokampalno so prisotna Lewyjeva telesca in proteini tau (26). Raziskava EXPRESS (the EXelon in PaRkinson disEaSe Dementia Study) je pokazala pomembno učinkovitost rivastigmina na demenco pri PB (27). Prav tako so tudi nekateri drugi holinesterazni antidementivi pokazali ugoden vpliv na kognitivne motnje pri PB (28).

Motnje spanja

Skoraj vsi bolniki s PB imajo motnje spanja, ki se lahko pojavijo že na začetku bolezni (29). Nekatere motnje so povezane z motoričnimi simptomi (akinezija, težave pri obračanju, sindrom nemirnih nog), druge z nemotoričnimi simptomi (anksioznost, depresija, žive sanje, nočne more, halucinacije, panični napadi, somnambulizem, motnje uriniranja). Motnje spanja so lahko povezane tudi z zdravili (tremor, krči in akinezija zaradi izklopa, boleče distonije, moteče diskinezije) (29). Zdravljenje motenj spanja REM temelji na kliničnih izkušnjah, najpogosteje se uporablja klonazepam (29).

Prekomerna dnevna zaspanost

Prekomerna dnevna zaspanost prizadene do 50 % bolnikov s PB (30, 31) in pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Povezana je s slabo koncentracijo in spominom, kar lahko vodi v prometne nesreče in nesreče pri delu (30, 31). Manjše raziskave so pokazale ugoden učinek modafinila na prekomerno dnevno zaspanost (32).

Avtonomna disfunkcija

Avtonomna disfunkcija vključuje ortostatsko hipotenzijo, motnje odvajanja blata in seča, spolne motnje in hiperhidrozo. Patofiziološki vzroki za avtonomne motnje so degeneracija jedra ambiguus, dorzalnega vagalnega jedra in degeneracija drugih centrov v podaljšani hrbtenjači, ki modulirajo aktivnost simpatičnih nevronov (33). Pre pogosto uriniranje je pogosto posledica prekomerne aktivnosti detruzorja, zato bolnike zdravimo z antiholinergiki (34). Pri obravnavi bolnika z zaprtjem je pomembno ugotoviti, da ni nobenega drugega vzroka za zaprtje, kot je hipotiroidizem ali patologija črevesja. Treba je izključiti iatrogene vzroke, kot je uporaba opiatnih analgetikov. Za izboljšanje peristaltike črevesja je nujna redna telesna dejavnost, ustrezen vnos vlaknin ter zadostna hidracija – vsaj 1,5 litra tekočine, od zdravil pa občasna uporaba laktuloze (34).

Spolna disfunkcija

Tako zmanjšana kot povečana spolnost sta lahko prisotni pri PB (35). Hiperseksualnost in druge oblike motenega spolnega vedenja so lahko simptom motenega nadzora impulzov, ki se pojavijo pri zdravljenju z dopaminergičnimi zdravili. Eretilno disfunkcijo lahko zdravimo z uporabo sildenafil (35).

Ortostatska hipotenzija (OH)

Pri bolnikih s PB je OH lahko vzrok za omotice, padce, sinkope, utrujenost, zmedenost, motnje vida. Meritve krvnega tlaka se morajo opraviti tako leže kot stoje. Diagnostično je tudi 24-urno monitoriranje krvnega tlaka. Lahko opravimo test z nagibno mizo. V klinični praksi priporočamo izogibanje hitrim gibom glave, odsvetujemo hitro vstajanje ter velike obroke hrane. Medikamentozno se lahko poskusi z različnimi zdravili, kot so domperidon, fludrokortizon, midodrin (36).

Utrujenost

Utrujenost je pogosta pri PB in ima negativen vpliv na kakovost življenja. Utrujenost je lahko povezana z drugimi NMS, kot so depresija, anksioznost, motnje spanja in demenca. Raziskave so pokazale, da je utrujenost eden od NMS, ki se lahko pojavi neodvisno od drugih motoričnih in nemotoričnih simptomov (37).

Bolečina

Bolečina je eden od glavnih kliničnih simptomov PB, katerega patofiziološki mehanizem je neznan. Bolniki pogosto navajajo nespecifične mišično-skeletne bolečine ter bolečinske sindrome, kot so boleče nočne ali zgodnje jutranje distonije (38).

Zaključki

Zavedati se moramo, da imajo vsi bolniki s PB poleg motoričnih simptomov še bolj obremenjujoče NMS, ki jih moramo zgodaj prepoznati ter ustrezno zdraviti. NMS pomembno poslabšajo kakovost življenja bolnika s PB in življenja svojcev (39). Dopaminergična zdravila ugodno vplivajo na motorične simptome PB, nimajo pa večjega učinka na NMS. Zdravljenje NMS je kompleksno in zahtevno, zato je pri obravnavi bolnika s PB pogosto potreben multidisciplinarni pristop. Pregled pogostejših NMS prikazuje Tabela 2 (40).

Tabela 2: Pregled pogostejših nemotoričnih simptomov PB (40).

Področje prizadetosti	Nemotorični simptomi
Autonomne motnje	Prekomerno slinjenje
	Motnje požiranja
	Slabost in bruhanje
	Zaprtje
	Motnje mokrenja
	Spolna disfunkcija
	Ortostatska hipotenzija
	Prekomerno potenje
Motnje spanja	Prekomerna dnevna zaspanost
	Motnje spanja REM
	Nespečnost
	Sindrom nemirnih nog
Psihiatrične motnje	Motnje razpoloženja
	Psihoza
	Halucinacije
	Impulzivno kompulzivno vedenje
	Kognitivne motnje
Senzorične in druge motnje	Motnje voha, vida
	Bolečina
	Utrujenost

Literatura

- Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioural dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and Non-motor symptoms in Parkinson's disease: an underdiagnosed problem and clinicopathological contributions. *J Neural Transm.* 2004;111:1287–1301.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197–210.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235–245.
- Berendse HW. Early diagnosis in PD: olfaction. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006;12(1):1–2.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004;19(10):1196–1202.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behaviour during sleep. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:369–76.
- Burn DJ. Beyond the iron mask; towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17:445–454.
- Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):803–9.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005;128(6):1314–22.
- Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, et al. Parkinson's Disease Motor Subtypes and Mood. *Mov Disord.* 2012;27(3):379–86.
- Hurt CS, Thomas BA, Burn DJ, Hindle JV. Coping in Parkinson's disease: an examination of the coping inventory for stressful situations. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(10):1030–7.
- Byrne R, Chaudhuri KR. Depression: a key non-motor symptom of Parkinson's disease. *Prog Neurol Psychiatry.* 2006;10(5):15–21.
- Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley MM, Hoffman R, Balluf M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;6:151–156.

14. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2005;96:42–55.
15. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636–642.
16. Fenelon G, Mahieux F, Huon R. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733–45.
17. Kipps CM, Fung VSC, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JGL. Movement disorder emergencies. *Mov Disord.* 2005;20:322–34.
18. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:316–30.
19. Seemau P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002;47:27–38.
20. Wu K, Politis M, Piccini P. Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J.* 2009;85:590–6.
21. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(1):77–81.
22. Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology.* 2010;207:645–59.
23. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2(4):229–237.
24. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61(12):1906–11.
25. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. α -synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;54:1916–21.
26. Wills J, Jones J, Haggerty T, Duka V, Joyce JN, Sidhu A. Elevated tauopathy and alpha-synuclein pathology in postmortem Parkinson's disease brains with and without dementia. *Experimental Neurology.* 2010;225:210–18.
27. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Eng J Med.* 2004;351:2509–18.
28. van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17:428–41.
29. Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology.* 2003;61(3):S17–S23.
30. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness – an integral part of PD. *Neurology.* 2002;58(7):1019–24.
31. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(9):1442–6.
32. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J, et al. Randomised trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:287–93.
33. Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:505–11.
34. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2008;115:443–60.
35. Tyvaert L, Devos D, Rigot JM, Blond S, Reynolds N, Destee A. Sexual dysfunction and sub-thalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(2):116.
36. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(3):224–32.
37. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease? *Neurology.* 2004;63:1908–11.
38. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med.* 2001;110(6):33–40.
39. Bugalho P, Lampreia T, Miguel R, Mendonça MD, Caetano A, Barbosa R. Non-Motor symptoms in Portuguese Parkinson's Disease patients: correlation and impact on Quality of Life and Activities of Daily Living. *Sci Rep.* 2016;30(6):32267.
40. Erro R, Santangelo G, Barone P, Vitale C. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: classification and management. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome.* 2015;5:1–10.

DEMENCA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Martin Rakuša

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5,
2000 Maribor

Izveček

Demenca pri Parkinsonovi bolezni je pogost zaplet, ki prizadene vsakega 10 bolnika. Za demenco je značilno, da se spomske težave pojavijo vsaj leto dni po nastanku Parkinsonove bolezni. Demenco spremljajo halucinacije, vedenjske motnje, motnje spanja in motnje avtonomnih funkcij. Za simptomatsko zdravljenje motenj spomina uporabljamo inhibitorje acetilholin esteraze.

Ključne besede

demenca, Parkinsonova bolezen, demenca z Lewyevimi telesci, psihoza, halucinacije

Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je dejavnik tveganja za blago kognitivno motnjo ter demenco. Demenca pri PB je pogosta in prizadene vsakega 10 bolnika. Kognitivni upad pri PB je pogostejši pri starejših moških bolnikih, ki imajo hujšo obliko bolezni z atipičnimi znaki, zgodnjim pojavom halucinacij in daljšim trajanjem bolezni (1). Demenca pri PB je povezana z večjo umrljivostjo. V povprečju bolniki živijo 4 leta.

Patološki vzrok demence pri PB ni popolnoma raziskan. Glavni patološki substrat je alfa-sinuklein, ki se odlaga kot Lewyeva telesca v mezecefalonu, limbičnih strukturah in možganski skorji. Pri tem pride do okvare dopaminskih in acetilholinskih nevronov (2). Podobno kot pri Alzheimerjevi bolezni, so v možganih prisotne tudi nevrofibrilarne pentlje in agregati proteina tau. Občasno najdemo tudi amiloid beta (3).

Alfa-sinuklein najdemo tudi pri demenci z Lewyevimi telesci, ki je patološko ne moremo ločiti od demence pri PB. Tako gre patološko najverjetneje za isto bolezen, ki se klinično različno izrazi (1, 4).

Pri obravnavi bolnika je potrebno ločiti med blago kognitivno motnjo in demenco (1, 5, 6). Za postavitve diagnoze je potrebno upoštevati kriterije »Movement Disorder Society« (5). Za blago kognitivno motnjo pri PB sta nujna dva pogoja: 1. bolnik mora imeti jasen kognitivni upad, potrjen z nevropsihološkim testiranjem in 2. kognitivni upad ni tako hud, da bolnik ne bi mogel opravljati vsakodnevnih dejavnosti.

Glavna razlika med demenco z Lewyevimi telesci in demenco pri PB je čas nastanka kognitivnih simptomov. Demenca pri PB je definirana kot demenca, ki nastane pri jasno razviti PB, oziroma vsaj eno leto po nastopu prvih simptomov.

Klinična slika

Pri bolnikih s PB so okvarjena predvsem naslednja kognitivna področja: pozornost, vidnoprstorske in izvršilne funkcije. Bolniki se težko zberejo in se dlje časa osredotočajo na določeno dejavnost. Z napredovanjem bolezni lahko pozornost niha sorazmerno z učinkom zdravil, ki aktivirajo dopaminske receptorje. Izrazite težave imajo pri rokovanju z denarjem in zdravili. Težave imajo s prepoznavanjem predmetov in njihovim položajem v prostoru (1).

Z napredovanjem bolezni sta okvarjeni tudi področje jezika in spomina, vendar ne v takšni meri, kot pri Alzheimerjevi demenci. Bolniki imajo v glavnem težave pri poimenovanju predmetov ter pri priklicu prej naučenih podatkov. Če bomo bolnikom pomagali z namigi, se bodo podatkov spomnili prej in bolje kot bolniki z Alzheimerjevo demenco (1, 7).

Poleg omenjenih težav imajo tudi vidne halucinacije in blodnje (8). Halucinacije so redko grozljive. Halucinacije lahko poslabšajo dopaminski agonisti ali levodopa v višjih odmerkih.

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na demenco z Lewyevimi telesci, progresivno supranuklearno paralizo (PSP), kortikalno bazalno degeneracijo (CBD), multiplo sistemsko atrofijo (MSA) in Alzheimerjevo bolezen (1, 2, 7).

Diagnostični postopki

Anamneza in klinični pregled

Pri obravnavi bolnika je pomembna anamneza. Ugotoviti moramo, v kateri starosti so se kognitivne težave pojavile, koliko časa trajajo in koliko časa trajajo znaki parkinsonizma. Zanima nas, ali obstaja še kakšen družinski član s podobnimi težavami. Pomembno je, ali se znaki parkinsonizma pri zdravljenju z levodopo ali dopaminskimi agonisti zmanjšajo ali ostajajo nespremenjeni.

S kliničnim pregledom potrdimo PB (tremor, rigor, bradikinezija).

Pri pregledu opravimo tudi presejalne teste. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) je bil narejen za prepoznavanje Alzheimerjeve bolezni (9). Ker imajo bolniki s PB okvarjena druga področja kot bolniki z Alzheimerjevo demenco, KPSS ni dovolj senzitiven (10). Po drugi strani Montrealska kognitivna lestvica (MoCA) in Test risanja ure bolje zajameta eksekutivne in vidno-prostorske funkcije, zato sta bolj primerna za bolnike z demenco pri PB (10–12).

Laboratorijske in slikovne preiskave

Z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami izključimo sekundarne vzroke demence. Pri bolniku opravimo krvno sliko, teste ščitnice, določimo nivo vitamina B12 in folne kisline.

V likvorju lahko najdemo blago povišane proteine. Vrednosti amiloida beta bodo v mejah normale, medtem ko so vrednosti p-tau in tau lahko zvišane (1). Označevalca za alfa-sinuklein v Sloveniji še nimamo na voljo.

Če se le da, opravimo MR možganov (13). Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo bo v večini primerov na slikah vidna atrofija hipokampusov, kar za bolnike z demenco pri PB ni značilno. Prav tako bodo značilne spremembe na slikah pri bolnikih s PSP, CBD in MSA.

S FDG-PET lahko prikažemo zmanjšani metabolizem parietalno, temporalno in okcipitalno. Z DaT-scan lahko prikažemo pomanjkanje dopamina v možganih, vendar na podlagi slik ne bomo mogli ločiti med posameznimi boleznimi ter demenco pri PB in demenco z Lewyevimi telesci (13).

Zdravljenje

Pri demenci z Lewyevimi telesci in demenci pri PB bolezni potekajo enaki patološki procesi, zato so tudi zdravila, ki jih uporabljamo za simptomatsko zdravljenje ista pri obeh boleznih. Zdravila, s katerim bi ustavili ali pozdravili demenco pri PB, nimamo, čeprav poteka nekaj kliničnih preizkušanj potencialnih zdravil.

Zdravljenje demence pri PB je večplastno. Poleg kognitivnega upada, zdravimo tudi ostale simptome demence: psihozo, nespečnost, prekomerno dnevno zaspanost in motnje REM faze spanja (1, 6, 7).

Pri zdravljenju je potrebno upoštevati tudi, da vsa zdravila, ki jih uporabljamo, nimajo indikacije za zdravljenje demence pri PB.

Kognitivni upad

Za zdravljenje kognitivnega upada se uspešno uporabljajo inhibitorji acetilholin esteraze (14). V kliničnih študijah sta bila preizkušena donepezil in rivastigmin. Učinek posameznih inhibitorjev acetilholin esteraze se med seboj ne razlikujejo bistveno.

Večja razlika je v načinu aplikacije in stranskih učinkih. Samo rivastigmin je na voljo v obliki obližev in zagotavlja enakomerno sproščanje čez dan. To lahko vpliva na slabost, ki je najpogostejši stranski učinek pri zdravljenju z inhibitorji acetilholin esteraze in je odvisen od doze. Po drugi strani se lahko pri rivastigminu pojavi bradikinezija (1, 14).

Psihoza in agitacija

Pri zdravljenju psihoze je potrebno najprej preveriti vsa zdravila, ki jih bolnik prejema. V kolikor jemlje dopaminske agoniste, jih je potrebno počasi ukiniti in nadomestiti s karbidopo/levodopo.

Če halucinacije niso grozljive, jih lahko ne zdravimo. Ugoden vpliv na halucinacije imajo inhibitorji acetilholin esteraze (1).

V kolikor ne gre drugače, lahko za zdravljenje psihoze ali agitacije uvedemo antipsihotike (7). Tipični antipsihotiki, ki delujejo na dopaminske receptorje so kontraindicirani (haloperidol). V glavnem uporabljamo atipične antipsihotike kot sta kvetiapin in klozapin. Oba imata lahko resne stranske učinke. Npr. kvetiapin deluje sedativno in v visokih odmerkih lahko poslabša parkinsonizem, medtem ko lahko klozapin povzroči agranulocitozo.

Atipični antipsihotiki povečajo tveganje za smrt pri starejših bolnikih z demenco pri PB, zato moramo na to opozoriti bolnika in njegove skrbnike (1).

Depresija in anksioznost

Za zdravljenje depresije in anksioznosti uporabljamo selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) kot so escitalopram, citalopram, fluoksetin in sertralin. Poleg omenjenih lahko uporabimo tudi selektivni zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) npr. venlafaksin. V visokih odmerkih lahko escitalopram, citalopram in venlafaksin poslabšajo tremor (6, 7, 15).

Triciklični antidepresivi lahko zaradi delovanja na acetilholinske receptorje poslabšajo kognitivni upad.

Motnje spanja

Bolniki z demenco pri PB imajo lahko nespečnost, prekomerno dnevno zaspanost ali motnje REM faze spanja (1, 6, 15).

Pri obravnavi bolnika z nespečnostjo, je potrebno najprej poskrbeti za higieno spanja. Bolnik mora imeti stalno uro, ko se odpravi spat. V postelji naj ne bere ali gleda televizije. Od zdravil lahko za zdravljenje nespečnosti uporabljamo hormone (melatonin) ter antidepresive (trazodon, mirtazapin) (7, 16). Najpogosteje uporabimo mirtazapin v nizkih odmerkih, ki ima tudi najmanj stranskih učinkov. V skrajnem primeru pridejo v poštev tudi atipični antipsihotiki (kvetiapin) (7).

Proti prekomerni dnevni zaspanosti uporabljamo stimulantne centralnega živčnega sistema. Najbolj enostaven je kofein. Bolnik lahko popije do dve skodelici kave zjutraj in še dve do 14. ure. Prekomerno uživanje lahko poslabša anksioznost in tremor. Drugi stimulantni so amfetamin, metilfenidat in modafinil (1).

Proti motnjam v REM fazi spanja uporabljamo melatonin ali klonazepam. Odmerke počasi višamo, do končnega odmerka 12 mg melatonina in 1 mg klonazepama. Klonazepam lahko resno vpliva na kognitivne funkcije in ga je priporočeno uporabljati čim manj.

Zdravila, ki niso priporočljiva pri bolnikih z demenco pri PB

Pri bolnikih z demenco pri PB so kontraindicirani tipični antipsihotiki (haloperidol), atipični antipsihotiki, ki delujejo na dopaminske D2 receptorje (risperidon, olanzapin) in antiholinergiki (triciklični antidepresivi).

Dopaminski agonisti lahko poslabšajo psihozo. Benzodiazepini in druga uspavala (zolpidem) lahko povzročijo encefalopatijo in prekomerno sedacijo. Zolpidem lahko povzroči nočne more in dodatno poslabša halucinacije ali REM fazo spanja.

Naše izkušnje

V Sloveniji je bilo opravljenih nekaj manjših študij v katerih so ocenili kognitivno stanje bolnikov s PB. Naši rezultati so podobni drugim študijam in kažejo, da je kognitivni upad pogostejši pri starejših moških. Za presejanje se je kot najbolj uporaben izkazal Test risanja ure, ker ga lahko bolniki hitro zaključijo. Po drugi strani lahko z MoCA dobimo več podatkov o različnih kognitivnih področjih, vendar je bolj zamuden. KPSS se ni izkazal kot zadosti senzitivni test za presejanje naših bolnikov s PB.

Zaključek

Bolniki s PB so ogroženi za nastanek demence, ki dodatno oteži njihovo zdravljenje in jim poslabša kvaliteto življenja. Poleg kognitivnega upada so pogoste halucinacije in druge vedenjske motnje.

Pri zdravljenju moramo nadomestiti dopaminske agoniste s karbidopo/levodopo in uvedemo inhibitorje acetilholin esteraze. Antipsihotike uvedemo, ko je nujno potrebno, pri čemer pazimo, da ne uvedemo tistih, ki delujejo na dopaminske D2 receptorje.

Literatura

1. Gomperts SN. Lewy body dementias: Dementia with lewy bodies and Parkinson disease dementia. Vol. 22, CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2016. p. 435–63.
2. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm.* 2018;125(4):615–50.
3. Petrou M, Dwamena BA, Foerster BR, MacEachern MP, Bohnen NI, Müller ML, et al. Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: A systematic review. *Mov Disord.* 2015;30(7):928–35.
4. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med.* 2018;16(1):34.
5. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689–707.
6. Galasko DR. Dementia with Lewy bodies. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2007;13:69–86.
7. Tousi B. Diagnosis and Management of Cognitive and Behavioral Changes in Dementia With Lewy Bodies. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(11):42.
8. Hamdy RC, Kinser A, Lewis J V., Copeland R, Depelteau A, Kendall-Wilson T, et al. Hallucinations Are Real to Patients With Dementia. *Gerontol Geriatr Med.* 2017;3:233372141772110.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189–98.
10. Hu MTM, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord.* 2014;29(3):351–9.
11. Siciliano M, Santangelo G, D'Iorio A, Basile G, Piscopo F, Grossi D, et al. Rouleau version of the Clock Drawing Test: age- and education-adjusted normative data from a wide Italian sample. *Clin Neuropsychol.* 2016 Dec 23;30(sup1):1501–16.
12. Santana I, Duro D, Freitas S, Alves L, Simões MR. The clock drawing test: Portuguese norms, by age and education, for three different scoring systems. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013;28(4):375–87.
13. Hammes J, Bischof GN, Drzezga A. Molecular imaging in early diagnosis, differential diagnosis and follow-up of patients with neurodegenerative diseases. *Clin Transl Imaging.* 2017;5(5):465–71.
14. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006504.
15. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA.* 2014;311(16):1670.
16. Soi Moi C, Zhen Lim X, Yian Koh R, Yen Ng K. The Roles of Melatonin in Parkinson'S Disease: an Overview. *SDRP J Cell Mol Physiol.* 2017;2(1).

OBRAVNAVA PSIHIATRIČNIH SIMPTOMOV PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Katarina Čeranić Ninić

Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček

Parkinsonova bolezen je kronična progresivna nevrodegenerativna bolezen, ki se začne počasi in prikrito. Poleg motoričnih simptomov so lahko prisotni tudi nemotorični simptomi, med katere prištevamo duševne motnje. Duševne motnje pri Parkinsonovi bolezni so lahko del bolezni, posledica zdravljenja (iatrogene), reaktivne ali posledica premorbidne osebnostne strukture.

V preglednem članku bodo opisane klinične značilnosti in farmakološko zdravljenje depresije, anksioznih motenj in psihoze pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Ključne besede

Parkinsonova bolezen, duševne motnje, farmakološko zdravljenje

Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična progresivna nevrodegenerativna bolezen neznane etiologije, ki se začne počasi in prikrito. Običajno se razvije pri osebah v poznih petdesetih in zgodnjih šestdesetih letih (1), redkejša oblika bolezni pa se lahko pojavijo tudi pri štiridesetih letih (4). Najpogosteje prizadene telesno gibanje in bolnika postopoma onesposobi za samostojno življenje. Simptome in znake PB delimo v dve skupini, in sicer primarni (motorični) in sekundarni (nemotorični) simptomi.

Primarni simptomi se kažejo kot motnje gibanja (motorike). Štirje najbolj značilni znaki so: bradikinezija, tremor, posturalna nestabilnost in rigidnost.

Sekundarni simptomi so različno izraženi in se kažejo kot motnje delovanja organov, ki so pod vplivom vegetativnega živčevja. Pojavijo se lahko bolečine, motnje spanja, prebavne motnje, motnje znojenja, krvnega tlaka, duševne motnje in mnoge druge.

Duševne motnje pri PB so lahko del bolezni, posledica zdravljenja (iatrogene), reaktivne ali posledica premorbidne osebnostne strukture (2). Delimo jih na:

- depresijo,
- anksiozne motnje,
- psihozo,
- kognitivne motnje in demenco.

V tem prispevku bomo opisali obravnavo depresije, anksioznih motenj in psihoze. Kognitivne motnje in demenca bodo opisane na drugem mestu.

Depresija

Depresija je duševna motnja, ki lahko prizadene razpoloženje, misli, čustva, vedenje in zaznavanje ter posledično negativno vpliva na kakovost vsakodnevnega življenja. Po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) lahko diagnozo depresije postavimo, če ima bolnik v obdobju vsaj dveh tednov vsaj enega od naslednjih dveh simptomov: depresivno razpoloženje ali zmanjšanje interesov. Poleg tega mora imeti vsaj še štiri od naslednjih simptomov: zmanjšanje ali povečanje telesne teže, motnje spanca (nespečnost ali prekomerna zaspanost), psihomotorna upočasnjenost ali agitacija, utrudljivost, občutek ničvrednosti ali neustrezni občutki krivde, zmanjšana sposobnost pozornosti in koncentracije ter samomorilne misli in samomorilni poskusi. Depresija je klasificirana kot blaga, zmerna in huda, pri hudih oblikah je možna še prisotnost psihoičnih simptomov (3).

Depresija je najpogostejša duševna motnja pri PB in je povezana s povečano invalidnostjo ter z zmanjšano kakovostjo življenja. Glede na uporabljena diagnostična merila se ocenjena razširjenost depresije pri PB v različnih študijah močno razlikuje od 2,7 % do več kot 90 %, s povprečno prevalenco okoli 35 % (5). Dejavniki tveganja za razvoj depresije pri PB vključujejo zgodnji začetek, napredovali stadij bolezni, „atipični“ parkinsonizem, ženski

spol in osebno ali družinsko anamnezo depresije ter psihiatrične komorbidnosti, vključno z anksioznostjo, apatijo, psihozo, kognitivnim upadom in nespečnostjo (6). Tako kot pri splošni populaciji je depresija pri PB posledica kompleksne interakcije psiholoških, socialnih in nevrobioloških dejavnikov. Pomembno je omeniti tudi, da za nekatere bolnike depresivni simptomi lahko predstavljajo prodromalni sindrom, ki se pojavlja pred pojavom motoričnih simptomov (7). Kljub dejstvu, da se depresija pogosto pojavlja pri PB v klinični praksi, še vedno ostaja nezadostno prepoznana (5).

Prepoznavanje depresivnih simptomov pri PB je lahko izziv, ker psihomotorna upočasnenost in utrujenost, ki ju pogosto vidimo pri depresiji, lahko spominja na bradikinezijo in hipomimijo pri PB. Poleg tega se pri bolnikih s PB, ki nimajo depresije, pogosto pojavljajo somatske značilnosti depresije, kot so zmanjšan apetit, anergija in motnje spanca. Treba je tudi razlikovati depresijo od apatije, ki se običajno pojavi pri PB, kjer je značilna zmanjšana motivacija in se prekriva z depresivnimi simptomi. Pri bolnikih s PB, ki razvijejo depresijo, so običajno prisotni žalost, anhedonija in zmanjšano zanimanje za aktivnosti. Redkeje se pojavljajo občutki krivde in samoobtoževalne misli (9). V sklopu klinične slike depresije pri PB opisujejo, da so v primerjavi z ostalimi depresivnimi starejšimi bolniki redkejši tesnoba, razdražljivost, samomorilne misli, blodnje in motnje cirkadianega ritma (8). Samomor se pojavi približno enako pogosto kot pri splošni populaciji (10), vendar se lahko stopnja samomorov poveča po globoki možganski stimulaciji (12).

Obravnavanje depresije: ni jasnega stališča glede uporabe antidepresivov pri bolnikih s PB. Načelom uporabljamo enaka zdravila kot pri zdravljenju ostalih bolnikov z depresivno motnjo. Pri izbiri zdravila upoštevamo njegove farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti, ki so za posameznega bolnika najprimernejše (2). Prve učinke zdravljenja z vsemi antidepresivi pričakujemo šele po približno treh do štirih tednih zdravljenja.

Pri večini bolnikov je smiselno zdravljenje začeti z antidepresivi iz skupine SSRI (selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina), ker imajo v primerjavi z drugimi antidepresivi najmanj stranskih učinkov. Učinkovitost pri zdravljenju kažejo vsi antidepresivi iz skupine SSRI (sertralin, citalopram, escitalopram, paroksetin, fluoksetin), vendar so med njimi zabeležene določene razlike. Po raziskavah je najbolj varen sertralin, ker preprečuje prevzem dopamina v sinapse; s tem zviša koncentracijo dopamina ter tako najmanj vpliva na morebitno poslabšanje motoričnih simptomov (11). Pri fluoksetinu in paroksetinu se najpogosteje pojavlja poslabšanje parkinsonizma (12). Pozorni moramo biti, če se SSRI kombinirajo s selegilinom (MAO B inhibitor), ki se občasno predpisuje pri PB, zaradi nevarnosti razvoja serotoninškega sindroma (13). Za zdravljenje depresije lahko predpišemo tudi antidepresive iz skupine SNRI (selektivni zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina), kot sta duloksetin in venlafaksin, le da pri venlafaksinu obstaja manjša možnost, da poslabša motorične simptome (14). Kadar želimo dodatni sedativni ali hipnotični učinek, zlasti ko je bolnik hudo anksiozen in nespeč, lahko pričnemo zdravljenje s trazodonom (2). V klinični praksi se pogosto predpisujejo tudi antidepresive iz drugih skupin (mirtazapin, agomelatin, vortiooksetin). Zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi se pri bolnikih s PB izogibamo zaradi antiholinergičnih stranskih učinkov in možnosti pojava delirija (2). Kot splošno priporočilo velja, da zdravljenje vedno začnemo z minimalnimi odmerki antidepresivov (zlasti pri starejših bolnikih) in jih prilagajamo glede na klinično sliko. Nekateri avtorji predlagajo, da se kot augmentacija pri zdravljenju depresije lahko uvedejo tudi dopaminski agonisti, kot je npr. pramipeksol, ker naj bi izboljšali depresivno simptomatiko (15), vendar moramo biti previdni zaradi nevarnosti razvoja psihoze (16).

Poleg farmakoloških se priporočajo tudi nefarmakološki ukrepi, kot je npr. vedenjsko kognitivna terapija (VKT). Po smernicah se pri rezistentnih depresijah priporoča tudi elektrokonvulzivna terapija (EKT), ki lahko izboljša tako depresivne kot vegetativne simptome in znake (17). Sicer pa tovrstno zdravljenje ni dostopno v Sloveniji.

Tabela 1: Priporočila za obravnavo depresije pri Parkinsonovi bolezni (prirejeno po The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th edition, 2015) (25).

Korak	Intervencija
1.	Izključiti organske vzroke depresije, kot je npr. hipotiroidizem.
2.	Antidepresivi, predvsem SSRI (prednost sertralin) ali SNRI (duloksetin, venlafaksin). Nefarmakološki ukrepi – VKT.
3.	Razmisliti o augmentaciji z dopaminskimi agonisti, kot je pramipreksol.
4.	Razmisliti o EKT.
5.	Algoritem za zdravljenje rezistentnih depresij.

Anksiozne motnje

Anksiozne motnje so motnje čustvovanja, ki povzročijo, da se ljudje počutijo pretirano prestrašeni, tesnobni ali vznemirjeni v razmerah, v katerih večina ljudi ne bi doživljala teh občutkov. Anksioznost je lahko primarna motnja, lahko pa je spremljevalec telesnih (endokrine, metabolične, toksične, ...) ali duševnih bolezni (psihoza, depresija). Najpogostejše anksiozne motnje so: panična motnja, generalizirana anksiozna motnja, obsesivno-kompulzivna motnja, socialne fobije in druge.

Anksioznost je za depresijo najpogostejša duševna motnja pri bolnikih s PB (18), pojavlja se pri približno 30 % bolnikov (19). Najpogosteje poteka v obliki paničnih napadov (20) in se pojavlja v fazi izklopa. Domneva se, da so anksiozne motnje verjetno posledica nevrokemičnih sprememb pri PB, zlasti prizadetosti noradrenergičnega sistema (20). Poleg paničnih napadov sta pri bolnikih s PB zelo pogosti generalizirana anksiozna motnja in socialna fobija (19). Anksiozne motnje so zelo pogosto prisotne v kombinaciji z depresijo.

Obravnavanje anksioznih motenj: zdravljenje je precej podobno zdravljenju depresije. To pomeni, da bomo najpogosteje uvedli antidepresiv iz skupine SSRI ali morda iz skupine SNRI. Poleg tega je v literaturi zabeleženo zmanjšanje števila epizod paničnih napadov oz. subjektivno zmanjšanje občutka anksioznosti pri bolnikih, ki so jim zvišali odmerke levodope ali dopaminskega agonista (20). Predpisovanju anksiolitikov se načeloma izogibamo, zaradi nevarnosti razvoja odvisnosti. V določenih primerih jih lahko predpišemo v akutni fazi, vendar maksimalno za štiri do šest tednov.

Psihoza

Psihoza je duševna motnja, pri kateri je zaradi zaznavnih motenj (halucinacije) in motenj mišljenja (blodnje) hudo motena realitetna kontrola oz. oseba s psihozo izgubi stik z realnostjo. Posledično se lahko pojavi dezorganizirano vedenje. Med psihotične motnje oz. psihoze prištevamo več duševnih motenj, med katerimi je najbolj znana shizofrenija. Lahko se pojavi tudi kot posledica intoksikacije s psihotropnimi drogami ali kot stranski učinek nekaterih zdravil.

Psihoza pri PB se pojavlja pri 20 do 40 % bolnikov. Najpogosteje so prisotne vidne halucinacije (21). Pojavljajo se tudi slušne, olfaktorne in taktilne halucinacije, vendar manj pogosto in večinoma v povezavi z vidnimi halucinacijami (21). Psihoza se praviloma pojavlja kot stranski učinek zdravljenja z levodopo in dopaminskimi agonisti (22).

Pogosto se kot del psihoze pri PB pojavljajo tudi blodnje, večinoma paranoidne (kradejo jim denar, vsiljivci živijo v hiši, ...) ali ljubosumnostne (nezvestoba partnerja). Mnogi bolniki, ki imajo psihotične simptome, kljub temu ohranijo kritičnost oz. se zavedajo, da njihove halucinacije niso resnične. Psihotični simptomi se lahko pojavijo tudi v sklopu delirija ali demence. V tem primeru je treba pomisliti na demenco z Lewyjevimimi telesci; ti bolniki so manj odzivni na zdravljenje.

Obravnavanje psihoze: prvi korak je izključiti organski vzrok psihotične simptomatike. Psihozo pri PB lahko povzroči okužba (npr. pljučnica ali okužba sečil), zato je treba to možnost raziskati in zdraviti, če je prisotna. Psihoaktivna zdravila, vključno z anksiolitiki in antidepresivi, so možni krivci in jih je treba, če je mogoče, zmanjšati ali ukiniti. Naslednji korak je zmanjšati odmerke ali popolnoma ukiniti antiparkinsonike po naslednjem vrstnem redu: najprej ukinemo antiholinergike, nato selegilin, agoniste dopaminskih receptorjev, amantadin, inhibitorje COMT

in če to ne zadošča, še preparate levodope (23). V primeru hujše psihotične simptomatike se odločimo za uvedbo atipičnega antipsihotika, ki nima ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Kot prva izbira se priporoča kvetiapin v začetnem odmerku od 25–50 mg na dan. Odmerek se ustrezno prilagaja na podlagi klinične slike. Drugi priporočeni antipsihotik je klopazipin, ki ugodno deluje tudi na motorične simptome. Uvajati se začne v zelo nizkih odmerkih (6,25mg/dan). Pri zdravljenju s klopazipinom moramo biti previdni zaradi nevarnosti agranulocitoze, zato je potrebna stalna kontrola krvne slike. Kot učinkovito zdravilo pri psihozi, posebej v povezavi z demenco z Lewyjevim telesci, so se izkazali inhibitorji acetilholinesteraze (24).

Tabela 2: Priporočila za obravnavo psihoze pri Parkinsonovi bolezni (prirejeno po The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th edition, 2015) (25).

Korak	Intervencija
1.	Izključiti organski vzrok (okužba, delirij).
2.	Če ima pacient samo občasne halucinacije in ob tem uvid do njih, zdravljenje ni potrebno.
3.	Razmisliti o zmanjšanju odmerka ali popolni ukinitvi antiholinergikov in/ali dopaminskih agonistov.
4.	Atipični antipsihotik kvetiapin (začetni odmerek je 25–50 mg/dan, ki ga ustrezno prilagajamo glede na klinično sliko).
5.	Razmisliti o uvedbi inhibitorja acetilholinesteraze (rivastigmin), posebej pri komorbidnosti z demenco.
6.	Klopazipin (6,25 mg/dan = 1/4 tablete, običajna doza je 25–37,5 mg). Potrebna je stalna kontrola krvne slike zaradi nevarnosti razvoja agranulocitoze.
7.	Pri rezistentnih oblikah razmisliti o EKT.

Zaključek

Na Parkinsonovo bolezen ne smemo gledati samo kot motnjo z motorično simptomatiko. V osnovi gre za kompleksno bolezen z različnimi kliničnimi značilnostmi, ki vključujejo tudi duševne motnje, ki so pogoste in so povezane s slabšo kakovostjo življenja bolnikov ter posledično tudi njihovih negovalcev. Zato je treba te simptome čim prej prepoznati in jih ustrezno zdraviti. Za kakovostno obravnavo Parkinsonove bolezni je pomembno uporabiti multidisciplinarni pristop, ki bi moral vključevati tudi strokovnjake s področja duševnega zdravja.

Literatura

- Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease-Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care.* 2008;14(2):S40-8.
- Danieli A., Kogoj A., Pirtošek Z. Duševne in spoznavne motnje pri Parkinsonovi bolezni. *Med Razgl.* 2004;43:161–168.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992:316–20.
- Grimes DA. Parkinson's disease: a guide to treatments, therapies and controlling symptoms. London: Constable & Robinson Ltd, 2004.
- Schneider F, Althaus A, Backes V, Dodel R. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(5):55–59.
- Weintraub D, Burn DJ: Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.* 2011;26:1022–31.
- Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord.* 2010; 25:1157–62.
- Miyoshi K, Ueki A, Nagano O. Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1996;36(1):49–8.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(4):381.
- Stenager EN, Wermuth L, Stenager E, Boldsen J. Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;90(1):70.
- Hauser RA, Zesiewicz A. Sartraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997;12 (5):756–9.
- https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease?source=history_widget
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2003;54:363-75.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78:1229-36.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieve C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):573.
- Li CT, Tsai SJ, Hwang JP. Pramipexole-induced psychosis in Parkinson's disease. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008;62:245.

17. Glosser G. Neurobehavioral aspects of movement disorders. *Neurol Clin.* 2001;19(3):535–51.
18. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(4):492.
19. Broen MP, Narayan NE, Kuijff ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016;31(8):1125-33.
20. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):383–92.
21. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123(4):733.
22. Wolters EC, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(4):499–504.
23. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15(2):201–11.
24. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. Treating visual hallucinations with donepezil. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):1117–8.
25. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribig Guidelines in Psychiatry, 12th edition, 2015: p. 529-30.

MOTNJE SPANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Alenka Turk¹, Marija Menih²

¹Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

²Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček

Motnje spanja so ene izmed najpogostejših nemotoričnih simptomov pri Parkinsonovi bolezni, ki se običajno stopnjujejo z napredovanjem bolezni. Vključujejo dnevne in nočne motnje spanja. Vzroki za motnje spanja so številni, vključno s samim nevrodegenerativnim procesom, ki povzroči okvaro osnovnih mehanizmov, ki so vključeni v cikel spanja/budnosti. Namen prispevka je podrobneje prikazati posamezne motnje spanja, njihovo diagnostiko in možnosti zdravljenja. Pravilna diagnoza in zdravljenje motenj spanja lahko izboljšata spanje in kakovost življenja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo in njihovih partnerjev.

Ključne besede

REM motnja vedenja, sindrom nemirnih nog, periodični gibi udov v spanju, obstruktivna apneja v spanju, nikturija

Uvod

Motnje spanja (MS) so drugi najpogostejši nemotorični simptom Parkinsonove bolezni (PB), ki prizadenejo od 65 do 95 % bolnikov s PB (1, 2). Zgodnja prepoznavna MS lahko vodi v izboljšanje kakovosti spanja, le-ta pa vpliva na izboljšanje motoričnih simptomov in kakovosti življenja bolnikov s PB in njihovih svojcev (3, 4). V osnovi jih razdelimo na dnevne in nočne MS. Med dnevne MS sodita čezmerna dnevna zaspanost in napadi spanja. Nočne MS so lahko posledica motoričnih izklopov, nikturije, REM (*ang. Rapid Eyes Movement*) motnje vedenja, obstruktivne apneje med spanjem (*ang. Obstructive Sleep Apnea, OSA*) ali motenj gibanja, kot sta sindrom nemirnih nog (SNN) in periodični gibi udov v spanju (*ang. Periodic Limb Movement Disorder, PLMD*) (1, 2). Vzroki za MS so različni in se med seboj prepletajo; od samega nevrodegenerativnega procesa, ki zajame regulatorne centre za vzdrževanje spanja oz. budnosti, starostno pogojene spremembe v cirkadianem ritmu, motorične ali avtonomne zaplete PB, pridružene bolezni in neželene učinke zdravil (2, 3, 5). Učinkovito zdravljenje je možno le ob diagnozi specifične MS (2).

Diagnostika motenj spanja

Najpomembnejša je natančna anamneza. Vsakega bolnika s PB vprašamo nekaj osnovnih presejalnih vprašanj. Ko posumimo na MS, je potrebna strukturirana anamneza (Tabela 1). Pomagamo si lahko z vprašalniki, ki so subjektivni, vendar ne nadomeščajo anamneze, prav tako z njimi ne moremo diagnosticirati specifične MS, temveč MS na splošno (2, 3). Združenje za motnje gibanja (*ang. Movement Disorder Society, MDS*) priporoča šest vprašalnikov. Lestvica spanja pri bolnikih s PB (*ang. Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS*) je vizualna analogna lestvica, ki zajema nočne MS in prekomerno zaspanost preko dneva. Revidiran vprašalnik PDSS-2 zajema le nočne MS (SNN, akinezija, bolečine, OSA) (3, 5, 6). PDSS lestvica je preprosta metoda ne samo za iskanje nočnih motenj spanja, temveč tudi za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja (2). Za ugotavljanje čezmerne zaspanosti preko dneva se priporoča Epworthova lestvica zaspanosti (*ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS*) (7). Vprašalniki in njihove razlike so navedeni v Tabeli 2. Objektivne metode za diagnosticiranje MS so polisomnografija (PSG), test srednje latence uspavanja (*ang. Mean Sleep Latency Test, MSLT*), s katerim merimo dnevno zaspanost, in test vzdrževanja budnosti (*ang. Maintenance of Wakefulness Test, MWT*), s katerim merimo sposobnost ostati buden (2, 3, 5). Pri postavljanju diagnoze si lahko pomagamo s Shemo 1 (2).

Tabela 1: Ključni elementi anamneze MS pri bolnikih s PB (2).

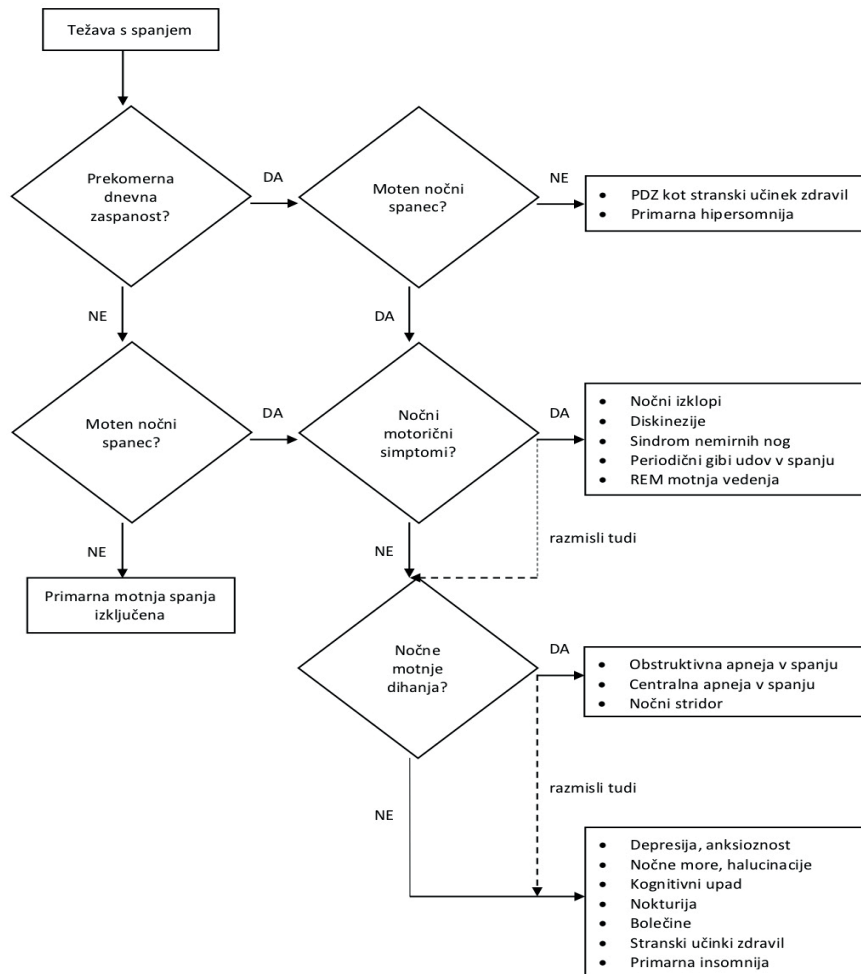
Presejalna vprašanja za vse bolnike s PB	Usmerjena anamneza
Težave z uspavanjem (latenca uspavanja > 30 min)? Pogosto prebujanje? Neokrepčilen spanec? Zaspanost preko dneva?	Spalne navade, latenca uspavanja, število in trajanje prebujanj, celotni čas spanja, motorični simptomi, vključno z motoričnimi izklopi ali REM motnjo vedenja, nikturija, bolečine, motnje dihanja, psihiatrične motnje (anksioznost, depresija, halucinacije), zaspanost preko dneva (pogostost, opozorilni znaki, vpliv na vožnjo), natančen režim jemanja zdravil.

Tabela 2: Lestvice spanja pri bolnikih s PB (3).

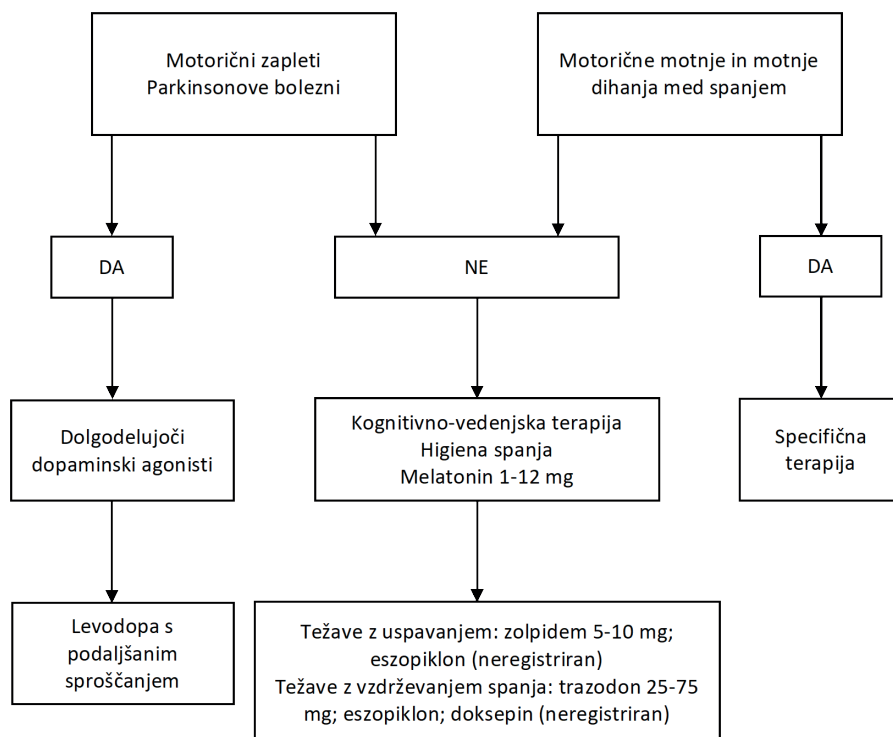
Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)	Nočne motnje spanja in čezmerna zaspanost preko dneva v zadnjih tednih
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	Kakovost spanja v preteklem mesecu
Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Sleep Scale (SCOPA-SLEEP)	Kakovost spanja, zaspanost preko dneva in nočne motnje spanja v preteklem mesecu
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	Zaspanost preko dneva
Inappropriate Sleep Composite Score	Tveganje za nenaden spanec med vožnjo
Stanford Sleepiness Scale (SSS)	Splošna stopnja zaspanosti preko dneva v določeni situaciji

Nočne motnje spanja

Mednarodna klasifikacija motenj spanja opredeljuje kronično nespečnost kot motnjo, kjer ima prizadeti težave pri uspavanju, vzdrževanju spanca ali se prebuja zgodaj zjutraj s težavo pri nadaljevanju spanca (8). Prevalenca nespečnosti je pri bolnikih s PB različna, od 27 do 80 %. Večina jih ima težave pri vzdrževanju spanja (81 %), manj jih ima težave pri uspavanju (18 %) ali z zgodnjim zbujanjem (40 %) (9). Preden označimo nespečnosti kot primarno motnjo, moramo izključiti motorične vzroke, motnje dihanja ali iatrogeno (z zdravili) povzročeno MS (Shema 2) (1).



Shema 1: Algoritem obravnave motnje spanja pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo (2).



Shema 2: Algoritem zdravljenja nespečnosti (1).

Motorični simptomi

Motorični simptomi so pogost vzrok za MS. Sem sodijo motorični izklopi, diskinezije in primarne motnje spanja, kot so SNN, periodični gibi udov v spanju (PGUS) in REM motnja vedenja (1–3, 5, 10).

Motorični zapleti PB

Nočni motorični izklopi povzročajo neudobje in težave pri obračanju v postelji. Diagnozo postavimo s pomočjo anamneze (2). Večerni odmerek standardnih antiparkinsonikov (levodope/karbidope) s podaljšanim sproščanjem zmanjša nočno akinezijo, vendar ne vpliva na objektivne parametre spanja (celoten čas spanja, latenca spanja in število prebujanj) v primerjavi s placebom (11). Večerni odmerek levodope/benzerazida izboljša nočno akinezijo in zmanjša celokupno budnost (12). Inhibitorji COMT podaljšajo učinek levodope. Drugi način zdravljenja nočne akinezije je dodatni nočni odmerek antiparkinsonikov, ko se bolnik prebudi (3). Večja randomizirana, dvojno slepa študija je pokazala, da dopaminski agonist rotigotin v transdermalni obliki (2–16 mg/dan) izboljša jutranje motorične funkcije in zmanjša oceno PDSS2. Študija je bila kasneje potrjena s PSG (13). Študije dokazujejo, da rotigotin zmanjša motorično aktivnost preko noči, skrajša čas budnosti po začetku spanja (ang. Wake After Sleep Onset, WASO), vpliva na nikturijo, bolečine, SNN ter zmanjša število in trajanje epizod spanja preko dneva (14, 15). Ropinirol v odmerku 2-24 mg/dan v kombinaciji z levodopo pomembno izboljša oceno PDSS (16). Razagilin (inhibitor MAO-B) v kombinaciji z levodopo podaljša celokupni čas spanja in skrajša srednjo latenco uspanja (17). V primerjavi s placebom ne vpliva na večje pojavnosti nespečnosti in ga bolniki s PB zato dobro prenašajo (18). Zdravljenje motoričnih izklopov lahko po drugi strani povzroči težave pri uspanju zaradi stimulativnega učinka dopaminergične terapije na budnost, živih sanj ali diskinezij (3). Selegilin (inhibitor MAO-B) povzroča nespečnost zaradi metabolita amfetamina (19). Amantadin, ki ga uporabljamo za zmanjševanje diskinezij, spodbuja budnost. Pred spanjem se izogibamo antidepresivom SSRI in SNRI (20, 21). Zaviralci acetilholinesteraze, ki se uporabljajo za zdravljenje demence, povečujejo budnost tako, da inhibirajo REM spanje (22).

Sindrom nemirnih nog

Za sindrom nemirnih nog je značilna potreba po neprestanem gibanju, parestezije, ki se poslabšajo med mirovanjem in izboljšajo med gibanjem. Simptomi se pojavijo proti večeru, se stopnjujejo, največjo jakost dosežejo po polnoči. Potrdimo ga z diagnostičnimi kriteriji (Tabela 3) (8, 23). SNN ima značilnost cirkardianega ritma, s čimer jo lahko ločimo od akatizije, ki pomeni subjektiven občutek nemira, pogosto povezan s PB (24). Patofiziologija SNN je še vedno nepojasnjena. Zaradi odzivnosti na dopaminske agoniste so mnogi mnenja, da gre za pomanjkanje dopamina. Študije dokazujejo, da gre pri SNN za hiperdopaminergično stanje preko dneva ter hipodopaminergično stanje zvečer in ponoči. Gre torej za relativno pomanjkanje dopamina. Pomanjkanje železa lahko pojasni povezavo med SNN in PB (25). Študije pogostosti SNN pri bolnikih s PB so kontroverzne. Nekateri študije ocenjujejo, da je prevalenca SNN pri bolnikih s PB večja kot v splošni populaciji, spet druge, da je prevalenca podobna ali celo nižja kot v splošni populaciji (26, 27). Zavedati se moramo, da antiparkinsoniki podcenjujejo dejansko prevalenco SNN (10). Ocenjuje se, da SNN prizadene 15 % bolnikov s PB. Pojavi se lahko pred ali po začetku PB (28). Večina bolnikov s SNN težko zaspi, se ponoči zbuja, so preko dneva prekomerno zaspani, anksiozni in imajo večje tveganje za kardiovaskularna obolenja (29, 30). Za razliko od REM motnje vedenja, SNN ni dokazano dejavnik tveganja za nastanek PB (31). Slikovna diagnostika pri bolnikih z idiopatskim SNN ni pokazala striatonigralne disfunkcije (32).

Tabela 3: Diagnostični kriteriji za sindrom nemirnih nog Mednarodne klasifikacije motenj spanja. Izpolnjeni morajo biti vsi kriteriji (8).

A. Siljenje k premikanju nog, ki ga spremljajo neprijetni občutki v nogah. Včasih potreba po premikanju nog ni povezana z neprijetnimi občutki v nogah. Občasno se lahko neprijetni občutki razširijo tudi v roke ali druge dele telesa.
B. Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog se pojavijo ali poslabšajo v mirovanju, pri sedenju ali počitku.
C. Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog delno ali popolnoma izginejo ob telesni dejavnosti.
D. Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog se poslabšajo zvečer.
E. Zgoraj naštetih simptomov niso posledica drugih bolezni ali motenj vedenja (npr. mišičnih krčev, mialgije, venske staze, edemov, vnetja sklepov, neprijetnega položaja ipd.).

Resnost simptomov lahko ocenjujemo s pomočjo validiranega vprašalnika (ang. Restless Legs Syndrome Rating Scale, IRLS), ki sestoji iz 10 vprašanj. Simptome razdeli na blage (1–10 točk), zmerne (11–20 točk), hude (21–30 točk) ter zelo hude (31–40 točk) (33). Izboljšanje simptomov za več kot 3 točke je klinično signifikantno (34). Preden začnemo z zdravljenjem, moramo izključiti sekundarne vzroke za SNN, kot so kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, pomanjkanje železa, vitamina B12 ali folne kisline (35). Vsa priporočila za zdravljenje SNN namenjajo veliko pozornosti nefarmakološkim ukrepom, čeprav ni zadostnih dokazov za njihovo učinkovitost. To so dobra higiena spanja, zmerna telesna aktivnost, izogibanje kofeinu, nikotinu in alkoholu (33). Če je serumska vrednost feritina ≤ 75 mg/l ali če je nasičenost transferina z železom manjša od 20 %, potem nadomeščamo železo v peroralni ali v parenteralni obliki. Iz terapije ukinemo zdravila, ki potencialno vplivajo na pojav SNN; to so antagonist dopamina, antihistaminiki in antidepressivi, razen bupropiona. Bolniki z blago ali intermitentno obliko SNN ne potrebujejo zdravil (35). Pri bolnikih z zmerno do hudo obliko SNN, začnemo zdraviti z zdravili, ki jih priporoča Ameriška akademija za nevrologijo (AAN) (Tabela 4) (36). Zavedati se moramo, da lahko pri uporabi dopaminskih agonistov pride do poslabšanja klinične slike (ang. augmentation), zato jih uporabljamo v najmanjšem, še učinkovitem odmerku s podaljšanim sproščanjem (35, 37). Gre za pojav, ko so simptomi izrazitejši kot pred zdravljenjem, se pojavijo zgodaj zvečer ali pozno popoldan in se širijo na druge okončine. Ločiti ga moramo od razvoja tolerance in jutranjega povratnega učinka (38). Za razliko od dopaminskih agonistov, $\alpha 2\delta$ ligandi (pregabalin, gabapentin enakarbil) ne povzročajo poslabšanja klinične slike, zato jih smernice priporočajo med zdravili prvega izbora. Dopaminski agonisti so še vedno med zdravili prvega izbora, vendar smo pozorni na zgodnje znake poslabšanja klinične slike. Levodopa je primerna samo za intermitentno obliko SNN zaradi visokega tveganja za poslabšanje simptomov (35). Pri bolnikih s hudo obliko SNN lahko razmislimo o uporabi oksikodona/naloksona s podaljšanim sproščanjem (dokaz C). Ropinirol je zdravilo izbora, če gre za sočasno anksioznost (dokaz B) ali depresijo (dokaz C). Pramipeksol je zdravilo izbora, kadar gre za sočasno anksioznost ali depresijo (dokaz C) (36). V Sloveniji so za indikacijo SNN registrirani naslednji dopaminski agonisti: pramipeksol in ropinirol v obliki tablet ter rotigotin v obliki transdermalnih obližev (33). Dopaminske agoniste s takojšnjim učinkom je treba vzeti 1–3 ure pred spanjem. Če je monoterapija neuspešna, lahko poskusimo z dvotirno terapijo (39). Če se razvije klinično pomembno hudo poslabšanje simptomov, se ob terapiji z levodopo/karbidopo priporoča prehod na dopaminski agonist. Ob terapiji z dopaminskim agonistom se priporoča začasen prehod na drugo skupino zdravil (gabapentin, pregabalin, opioidi) ali uporabo kombinirane terapije (opioid ali gabapentin + zelo nizek odmerek dopaminskega agonista) (38).

Tabela 4: Zdravila za zdravljenje zmerne do hude primarne oblike SNN, začetni in terapevtski odmerki tistih zdravil v mg/dan, ki so odobrena s strani FDA za zdravljenje SNN (36).

Dokaz A	Pramipeksol 0,125; 0,25–0,5; rotigotin 24-urni obliž 1,0; 1,0–3,0, kabergolin*, gabapentin enakarbil 600, 600
Dokaz B	Ropinirol 0,25; 0,25–4,0; pregabalin, železo
Dokaz C	Levodopa
	Kabergolin namesto levodope
Dokaz U	Pregabalin namesto pramipeksola
	Gabapentin, oksikodon, klonazepam, bupropion, klonidin, butolinum toksin, valproična kislina, karbamazepin.

*Kabergolin se v klinični praksi redko uporablja zaradi tveganja valvulopatije.

Periodični gibi udov v spanju (PGUS)

Gre za periodične epizode ponavljajočih se stereotipnih gibov v spanju. Gibi so vedno prisotni v nogah in se začnejo kot ekstenzija palca z nadaljnjo delno fleksijo gležnja in kolena, včasih celo kolka, ki nato preidejo v tonično krčenje. Gibom se običajno pridružita kratko obdobje budnosti ali prebujanja. Bolniki se gibov praviloma ne zavedajo, kakor tudi ne kratkih obdobj prebujanj, vendar običajno tožijo zaradi neosvežilnega spanca. Večinoma se pojavljajo v fazi spanja NREM (ang. *Non-Rapid Eyes Movement*). Posledica je lahko čezmerna zaspanost čez dan. Na PSG vidimo ponavljajoče se gibe, ki trajajo od 0,5 do 10 sekund. Običajno se ločijo s presledkom od 5 do 90 sekund. Več kot 15 gibov v eni uri se smatra kot patološko. Pogosto se pojavi skupaj s SNN, OSA in narkolepsijo (8). Podatkov o tem, koliko je PGUS pri bolnikih s PB, je malo. Študija je pokazala, da je prevalenca PGUS pri bolnikih s PB 15 %, kar je višje kot v splošni populaciji (40, 41). Prevalenca PGUS

narašča s starostjo (42). Preden začnemo z zdravljenjem, je potrebna ocena vpliva PGUS na spanje, saj je lahko najdba na PSG naključna (1). AAN priporoča naslednja zdravila, če je motnja objektivno dokazana s PSG (Tabela 5) (36).

Tabela 5: Zdravila za zdravljenje PGUS (36).

Dokaz A	Ropinirol
Dokaz B	Pramipeksol, rotigotin, kabergolin, pregabalin
Dokaz C	Levodopa
	Pramipeksol namesto pregabalina
Dokaz U	Gabapentin enakarbil, železo

*Kabergolin se v klinični praksi redko uporablja zaradi tveganja valvulopatije.

REM parasomnije

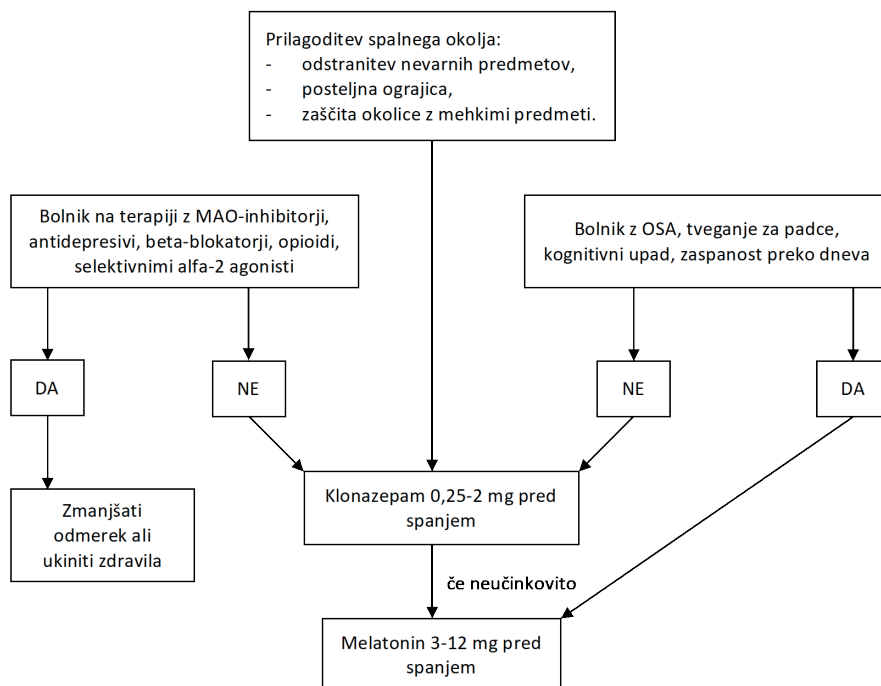
Nočne more so žive in neprijetne sanje, ki se dogajajo v fazi spanja REM in povzročajo prebujanje iz spanja (8). Prevalenca nočnih mor pri bolnikih s PB je nekje 17 % (43). Vsebina sanj se razlikuje od splošne populacije in vključuje živali, nasilje in nesreče. Nekateri avtorji povezujejo vsebino sanj s kognitivnim upadom pri bolnikih s PB (44). Stresni dogodki, antidepresivi, alfa-agonisti, beta-blokatorji in antiholinergiki predstavljajo tveganje za nočne more (45). Zdravljenje je v prvi vrsti kognitivno-vedenjska terapija. Prazosin je učinkovit pri zdravljenju nočnih mor, vendar bodo potrebne večje študije (46).

REM motnja vedenja je parasomnija, za katero je značilna izguba normalne atonije med fazo spanja REM, kar vodi v izražanje živih, neprijetnih in bojevitih sanj. Partnerji poročajo, da bolnik v spanju kriči, se glasno pogovarja, prepira in maha z udi. Pri tem so pogoste poškodbe samega sebe ali partnerja (47). Diagnostični kriteriji za REM motnjo vedenja so navedeni v Tabeli 6. Izpolnjeni morajo biti kriteriji od A do D. PSG je nujna za opredelitev diagnoze (8).

Tabela 6: Diagnostični kriteriji REM motnje vedenja Mednarodne klasifikacije motenj spanja (8).

A. Ponavljajoče se epizode s spanjem povezane vokalizacije in/ali kompleksne motorične aktivnosti.
B. Motnja je dokazana s PSG med fazo spanja REM ali se na podlagi anamneze živih sanj sklepa, da se dogaja med REM fazo spanja.
C. PSG kaže na REM fazo spanja brez atonije.
D. Motnje ni mogoče pojasniti z drugo motnjo spanja, ni posledica duševnih motenj, jemanja zdravil ali drugih substanc.

REM motnja vedenja vpliva na kakovost življenja bolnikov s PB in njihovih partnerjev (47). Pri približno 30 % bolnikov s PB se motnja pojavi pred motoričnimi simptomi PB (28). Študije primerov so pokazale, da se REM motnja vedenja pojavi približno 10 let pred nastopom PB (48, 49). REM motnja vedenja je sinukleopatija, kar je bilo večkrat dokazano tudi z avtopsijami (50). Dorzolateralno tegmentalno jedro in pedunkulopontinino jedro v možganskem deblu, ki sta odgovorna za fazo spanja REM, sta prizadeta v 1. in 2. Braakovi stopnji razvoja PB, kar govori v prid temu, da se motnje spanja lahko pojavijo že pred motoričnimi simptomi (51, 52). Zdravljenje REM motnje vedenja je večplastno. Iz terapije umaknemo vsa zdravila, ki potencialno vplivajo na pojav REM motnje vedenja. To so inhibitorji MAO, antidepresivi, beta-blokatorji (bisoprolol), opioidi (tramadol) in centralno delujoči alfa-agonisti za zdravljenje hipertenzije (klonidin). Poskrbimo za varno spalno okolje. Kadar motnja povzroča prekinitvev spanja ali kadar vpliva na varnost bolnika oz. njegovega partnerja, je indicirano zdravljenje z zdravili (Shema 3). Zdravilo izbora je klonazepam v odmerku 0,25–2 mg pol ure pred spanjem. Neželena učinka sta sedacija in nevarnost padcev. Pri OSA je kontraindiciran. Mehanizem klonazepama na REM motnjo vedenja ni popolnoma jasn. Najverjetneje spreminja vsebino sanj in s tem posredno vpliva na REM motnjo vedenja. V primeru kontraindikacij za klonazepam (OSA, kognitivni upad, večje tveganje za padce), je zdravilo izbora melatonin v odmerku 3–12 mg pred spanjem. Mehanizem delovanja melatonina ni popolnoma jasn, domneva se, da zmanjša mišični tonus med REM fazo spanja. Uporaba pramipeksola, paroksetina, donepezila in rivastigmina ni dovolj podprta z dokazi (1, 3, 53).



Schema 3: Algoritem zdravljenja REM motnje vedenja (1).

Nemotorični vzroki motenj spanja

Parasomnije NREM

Gre za nepopolno prebujanje iz faze spanja NREM. Mednje prištevamo zmedeno prebujanje, hojo v spanju in nočne strahove (8). Prevalenca parasomnij NREM pri bolnikih s PB ni natančno poznana, na podlagi vprašalnikov je prevalenca hoje v spanju nekje 1,8 % in nočnih strahov 3,9 %. Pogosteje se pojavlja pri bolnikih, ki imajo REM motnjo vedenja. Hoja v spanju je povezana z večjo incidenco depresije in napredovalo PB (43). Zdravljenje zajema varno spalno okolje, odstranitev dejavnikov, ki vplivajo na pojavljanje parasomnij (alkohol, stres, vročina, deprivacija spanja, spanje v neznanem okolju), sočasno zdravljenje OSA ter ukinitvev psihotropnih zdravil, kot so fenotiazini, antiholinergiki in sedativi/hipnotiki (1). Zdravimo jih s klonazepamom 0,25–2 mg pred spanjem, podobno kot motnje vedenja REM (1, 54).

Nikturija

Nikturija se pojavlja pri 35 % bolnikov s PB (28). Domneva se, da je posledica izgube z D1 posredovane inhibicije mikcije, hiperrefleksije detruzorja sečnega mehurja, urgence, zmanjšane kapacitete sečnega mehurja, povečane tvorbe urina in nočnih motoričnih izklopov. Preden začnemo z zdravljenjem, moramo izključiti sekundarne vzroke za nikturijo (OSA, okužbe sečil, BHP, srčno popuščanje, anksioznost) in optimizirati dopaminergično terapijo. Svetujemo zmanjšanje vnosa tekočine in izogibanje uporabi diuretikov pred spanjem. Odsvetujemo pitje kave in alkohola (3, 55). Za levodopo ni jasno ali izboljša nikturijo (56). Subkutane injekcije apomorfina zmanjšajo hiperrefleksijo detruzorja sečnega mehurja (57). Razagilin v odmerku 1 mg poveča kapaciteto sečnega mehurja in zmanjša rezidualni volumen urina (58). Botulinum toksin je dokazano učinkovit pri zdravljenju nevrogenega mehurja pri bolnikih z multiplo sklerozo in boleznimi hrbtnjače, ne pa tudi pri bolnikih s PB. Pri njegovi uporabi obstaja večja verjetnost retence urina, samokaterizacija pa je lahko težavnejša zaradi osnovne bolezni. Za intranazalni dezmpresin ni dovolj dokazov o učinkovitosti. Globoka možganska stimulacija dokazano izboljša nikturijo. Za antiholinergike, ki so najpogosteje uporabljena zdravila za zdravljenje čezmerno aktivnega sečnega mehurja pri starejših, ni dovolj dokazov o učinkovitosti glede nikturije pri PB. Zaradi neželenih učinkov, kot so zaspanost, zmedenost in kognitivni upad, jih pri bolnikih s PB uporabljamo z večjo pazljivostjo. Namesto neselektivnih antiholinergikov, kot je oksibutinin, raje uporabimo selektivne M3 antiholinergike, kot so solifenacin (5–10 mg/dan), darifenacin (7,5 mg/dan) in tolterodin (2 mg/dan) (55, 59).

Depresija in anksioznost

Depresija se pojavlja pri okoli 40 % bolnikov s PB (60). Simptome včasih težko ločimo od kognitivnega upada in apatije, ki se lahko pojavi tudi brez depresije. Depresija je neposredno povezana z motnjami spanja (zgodnje jutranje prebujanje) in lahko poslabša motorične in druge simptome PB (3).

Anksioznost je pogosto povezana z depresijo in motoričnimi fluktuacijami (61). Lahko se kaže kot generalizirana anksioznost, panični napadi ali kot socialna fobija. Če je povezana z motoričnimi izklopi, se lahko odzove na zdravljenje z dopaminergiki (62). Anksiozna stanja, ki so nepovezana z dopaminergičnim sistemom, lahko zdravimo z anksiolitiki (prehodno) in antidepresivi. Apatija je splošno povezana s čezmerno dnevno zaspanostjo (3). Z geriatrično lestvico depresivnosti lahko ločimo med depresijo in apatijo. Namesto geriatrične lestvice depresivnosti lahko uporabimo vprašalnik o bolnikovem zdravju (63, 64).

Primarna nespečnost

Če nespečnost ni povzročena iatrogeno in ni posledica motoričnih zapletov PB, je osnova kognitivno vedenjska terapija. Ta zajema svetovanje glede higiene spanja, nadzor dražljajev, omejitev dnevnega spanja in tehnike sproščanja. Kadar to ne zadostuje, je potrebna farmakološka terapija (Shema 2). Eszopiklon, doksepin (pri nas neregistrirana), zolpidem, trazodon, melatonin in ramelteon (melatoninski agonist, pri nas neregistriran) so bili uporabljeni v raziskovalne namene zdravljenje nespečnosti pri bolnikih s PB. Zanesljivega dokaza glede njihove učinkovitosti ni. Zaradi razvoja tolerance hipnotikov ne uporabljamo več kot štiri do pet tednov (65).

Motnje dihanja

Za obstruktivno apnejo v spanju (OSA) so značilne ponavljajoče se epizode popolne (apneja) ali delne (hipopneja) zapore zgornjih dihalnih poti med spanjem. Posledično bolnik toži za nespečnostjo, neosvežilnim spancem in čezmerno zaspanostjo preko dneva (8). Podatki o prevalenci OSA pri bolnikih s PB se močno razlikujejo, od 20 do 60 % (65–67). Fluktuacije v koordinaciji respiratornih mišic, avtonomna disfunkcija in zmanjšan respiratorni »drive« lahko vplivajo na večjo prevalenco OSA pri bolnikih s PB, čeprav so zadnje študije pokazale, da je prevalenca OSA pri bolnikih s PB enaka kot v splošni populaciji. Prekinitve spanja in intermitentna hipoksija zaradi OSA lahko poslabšajo PB (68). Diagnozo postavimo s pomočjo merjenja saturacije in PSG (3). Zlati standard za zdravljenje OSA je neinvazivno dovajanje neprekinjenega pozitivnega tlaka (*ang. Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) (69). Zmanjšanje telesne teže, spanje na boku, optimalna dopaminergična terapija in fizioterapija lahko dodatno pripomorejo k zmanjšanju težav (70). Dopaminski agonisti povečujejo tveganje za centralne motnje dihanja, medtem kot večerni odmerek levodope izboljša OSA (71, 72). Nočni stridor je visokofrekvenčni zvok iz zgornjih dihal, ki se pojavi med vdihom, ki je v glavnem povezan z multiplo sistemsko atrofijo. Diagnozo postavimo s pomočjo avdio-video PSG (2).

Dnevne motnje spanja

Prekomerna dnevna zaspanost in napadi spanja

Prekomerna dnevna zaspanost (PDZ) pomeni tendenco k spanju čez dan. Običajno so temu pridruženi opozorilni znaki (zehanje), za razliko od napadov spanja, ki se pojavijo brez opozorilnih znakov (2, 3). PDZ se lahko pojavi že v zgodnjih stadijih PB, lahko celo pred samo PB (73). PDZ je prisotna pri 21 % bolnikov s PB in narašča z napredovanjem bolezni (28). Več kot 10 točk na lestvici ESS govori v prid blagi PDS, čeprav lestvica ni bila validirana na bolnikih s PB (74). Višja ocena na lestvici ESS, moški spol, daljše trajanje in težavnost bolezni ter dopaminergična terapija so povezani s PDZ. Vse zgoraj naštetе nočne motnje spanja rušijo normalen spanec in povzročajo PDZ (5). Dopaminski receptorji D2 v ventralnem tegmentumu imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju budnosti. Z vezavo na presinaptične D2 avtoreceptorje dopaminski agonisti v nizkem odmerku povzročijo zaspanost, medtem ko večji odmerki povečajo budnost preko postsinaptičnih receptorjev D2. Omenjeno ne velja za bolnike s PB, pri katerih večji odmerki dopaminskih agonistov povzročajo PDZ (75, 76). Dopaminski agonisti znižujejo raven neuropeptida hipokretina 1 (oreksina) pri podganah (77). Hipokretin 1/oreksin neposredno aktivira dopaminergične nevrone v ventralnem tegmentumu in tako vpliva na stanje budnosti/spanja (78). To bi lahko pojasnilo, zakaj dopaminski agonisti, za razliko od levodope, povzročajo nenadne napade spanja. Podatki o ravni hipokretina/oreksina v likvorju pri bolnikih s PB ostajajo kontroverzni (79). Znižano število nevronov, ki proizvajajo hipokretin, korelira z napredovanjem bolezni, vendar povezava s PDZ ni bila opisana (80). To lahko delno pojasni povezavo med PDZ in narkolepsijo, kjer gre za dokazano nižjo raven oreksina (10).

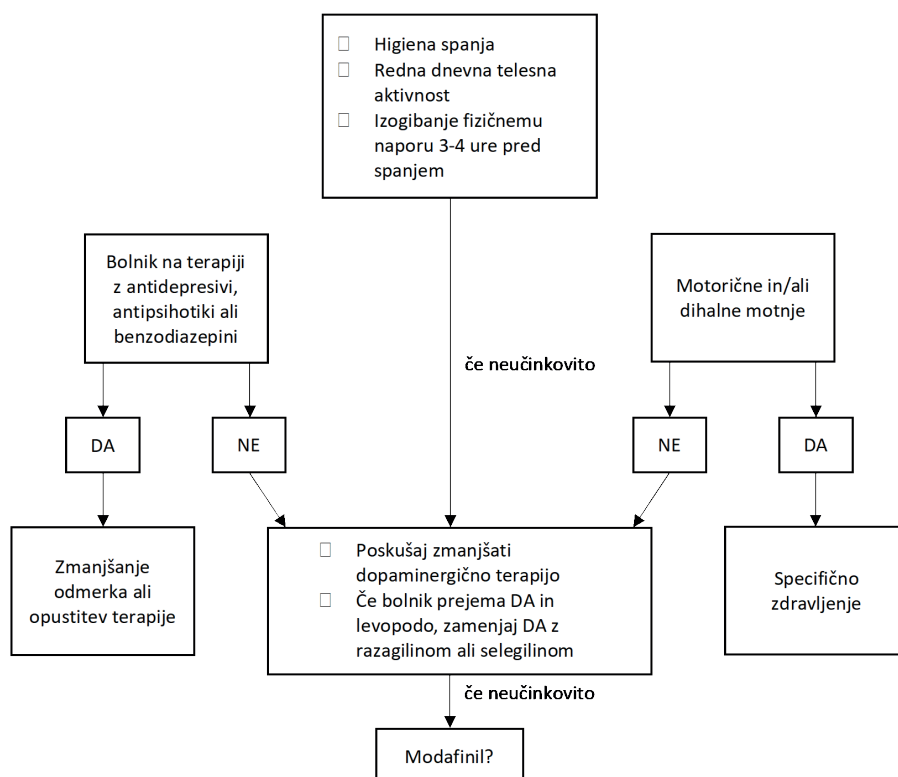
Diferencialno diagnostično moramo ločiti od oslabeledosti, ki je pogosto povezana z anksioznostjo, depresijo, zaspanostjo in zdravili. Bolniki bodo tožili, da so zaspani, čeprav bodo v resnici oslabeledi. Zaradi utrujenosti bodo imeli težave pri izvajanju nalog. Oslabeledost je lahko fizična, psihična ali kognitivna. Anamneza je ključna pri razlikovanju oslabeledosti in PDZ. Včasih je potrebna prilagoditev terapije, saj je oslabeledost lahko posledica motoričnih izklopov (10).

V praksi je za postavitev diagnoze dovolj vprašalnik ESS, ki ga lahko dodatno objektiviziramo s testom srednje latence uspavanja. Rezultat več kot 10 točk na lestvici ESS je povezan s krajšo srednjo latenco uspavanja (≤ 5 min). Test srednje latence uspavanja uporabimo, kadar je potrebna objektivna diagnoza (npr. za voziško dovoljenje) ali kadar PDZ ne moremo ločiti od oslabeledosti (2). Diagnostični kriteriji za PDZ so navedeni v Tabeli 7. Izpolnjeni morajo biti vsi kriteriji (8).

Tabela 7: Diagnostični kriteriji za prekomerno dnevno zaspanost Mednarodne klasifikacije motenj spanja (8).

A. Bolnik ima vsakodnevna obdobja neustavljive potrebe po spanju, ki trajajo več kot 3 mesece.
B. Prekomerna dnevna zaspanost je posledica zdravstvenega ali nevrološkega stanja.
C. Srednja latenca spanja je ≤ 8 min, vidni sta manj kot dve epizodi REM faze spanja.
D. Simptomov ni mogoče pojasniti z drugo motnjo spanja, simptomi niso posledica duševnih motenj, jemanja zdravil ali drugih substanc.

Pri zdravljenju najprej izključimo morebitne nočne motnje spanja, ki bi povzročile PDZ (Shema 4). Iz terapije ukinemo zdravila, ki potencialno vplivajo na PDZ. To so antidepresivi, antipsihotiki in sedativi. Od nefarmakoloških ukrepov je potrebna ustrezna higiena spanja. Vsi dopaminski agonisti neposredno odvisno od odmerka povzročajo PDZ bolj kot levodopa. Kombinacija dopaminskega agonista in levodope ima največje tveganje za PDZ. Selegilin, amantadin in entakapon nimajo vpliva na PDZ. Kombinacija selegilina (MAO-B inhibitor) in dopaminskega agonista lahko zmanjša PDZ. Če s tem nismo uspešni, lahko uporabimo stimulatorne učinkovine, kot je modafinil (100–400 mg/dan), natrijev oksibat (3–9 mg razdeljeno v dva odmerka; pred spanjem in nato čez štiri ure) ali metilfenidat (1 mg/kg 3-krat dnevno za obdobje treh mesecev). Metilfenidat – za razliko od ostalih dveh – vpliva tudi na motorične simptome PB. Kofein nima vpliva na PDZ (1).



Shema 4: Algoritem zdravljenja prekomerne dnevne zaspanosti (1).

Zaključek

Motnje spanja so pogoste pri bolnikih s PB in njihovih partnerjih, a so pogosto spregledane zaradi motoričnih simptomov same bolezni. Prepoznavanje pravega vzroka za motnje spanja je ključna za uspešno zdravljenje in izboljšanje kakovosti življenja bolnika s PB kot tudi njegovega partnerja. Na voljo je več metod; od anamneze, specifičnih vprašalnikov do testov, ki objektivno opredelijo motnjo spanja. Vsi bolniki s PB bodo imeli potencialno korist, če jim svetujemo glede ustrezne higiene spanja. Farmakološka terapija mora biti prilagojena vsakemu

posamezniku in njegovi motnji spanja. Bolniki se morajo zavedati omejitve zdravljenja. Povzetek glavnih motenj spanja, njihova etiologija, način diagnosticiranja in zdravljenja prikazuje Tabela 8.

Tabela 8: Motnje spanja, etiologija, diagnostika in zdravljenje (2, 5).

	Motnja spanja	Etiologija	Diagnostika	Zdravljenje	
Dnevne motnje spanje	Prekomerna dnevna zaspanost	Moten nočni spanec (glej nočne motnje spanja)			
		Stranski učinki zdravil	Anamneza, ESS	Zmanjšanje odmerka ali opustitev zdravil, vključno z dopaminskimi agonisti (DA)	
		Primarna hipersomnija	Anamneza, ESS, MSLT	Modafinil, natrijev oksibat, metilfenidat, kofein	
Nočne motnje spanja	Motorični simptomi	Motorični izklopi: tremor, rigidnost, akinezija, distonija	Anamneza, PSG	Zvišaj št. odmerkov levodope, dodaj DA ali ga zamenjaj z drugim DA	
		Diskinezije	Anamneza	Večje št. manjših odmerkov levodope, dodaj DA	
		Sindrom nemirnih nog	Diagnostični kriteriji, laboratorijske preiskave (ferritin)	Prilagoditev dopaminergične terapije, uporaba DA 2-3 h pred spanjem, razmisli o nadomeščanju železa	
		Periodični gibi udov v spanju	PSG	Enako kot sindrom nemirnih nog	
		REM motnja vedenja	Anamneza, video-PSG	Zaščita okolice, klonazepam	
		Motnje dihanja	Apneja v spanju (obstruktivna/centralna)	Anamneza, klinični pregled, pljučna funkcija, PSG	CPAP
		Drugi vzroki nespečnosti	Depresija, anksioznost	Anamneza, vprašalniki, pregled pri psihiatru	Antidepresivi (SSRI, SRNI), anksiolitiki, DA (D3 receptorji)
			Nočne more, halucinacije, psihoze	Anamneza, pregled pri psihiatru	Zmanjšanje večernega odmerka dopaminergične terapije, antipsihotiki
			Kognitivni upad in demenca	Nevropsihološki testi	Zdravljenje možnih vzrokov
			Nikturija	Anamneza, klinični pregled, urološki pregled	Izključi druge vzroke za nikturijo, selektivni antiholinergiki, optimalna dopaminergična terapija
	Stranski učinki zdravil	Anamneza	Zmanjšanje odmerka ali opustitev zdravila		
	Primarna nespečnost	Anamneza, izključitev drugih vzrokov	Higiena spanja, hipnotiki		

Literatura

1. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:42.
2. Louter M, Aarden WCCA, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2012;259(10):2031-40.
3. Roychowdhury S, Forsyth DR. Sleep disturbance in Parkinson disease. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2012;3(2):53-61.
4. Pahwa R, Poewe W, Lyons KE, Boroojerdi B. Changes in early morning motor status following adjunctive treatment of advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system in two large, placebo-controlled trials (PREFER and CLEOPATRA-PD). *Mov Disord*. 2009;24:S280.
5. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Numao A, Sakuta H, Fujita H, et al. Sleep Disturbances in Patients with Parkinson's Disease, A Synopsis of Parkinson's Disease, Dr. Abdul Qayyum Rana (Ed.), InTech, 2014.
6. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord*. 2011;22:1245-51.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
8. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Diagnostic and Coding Manual. III. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
9. Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2015;73:212-9.
10. Claassen DO, Kutscher SJ. Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and management options. *Nature and Science of Sleep*. 2011;3:125-133.
11. Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkman J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18:590-6.
12. Van den Kerchove M, Jacquy J, Gonce M, De Deyn PP. Sustained-release Levodopa in parkinsonian patients with nocturnal disabilities. *Acta Neurol Belg*. 1993;93:32-9.
13. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011;26:90-9.
14. Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, Doria A, Zanigni S, Nassetti S, Favoni V, et al. Rotigotine objectively improves sleep in Parkinson's disease: an open-label pilot study with actigraphic recording. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:3724148.
15. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med*. 2016;21:140-4.
16. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Rolfe KA, Cooper J, Rockett CB, Giorgi L, et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19:105-13.
17. Schettino C, Dato C, Capaldo G, Sampaolo S, Di Iorio G, Melone MA. Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2497-502.
18. Solís-García del Pozo J, Mínguez-Mínguez S, de Groot PWJ, Jordán J. Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12:479-86.
19. Hublin C, Partinen M, Heinonen EH, Puukka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology*. 1994; 44(11): 2095-101.
20. Huete B, Varona L. Insomnia during treatment with amantadine. *Rev Neurol*. 1997;25(148):2062.
21. Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs*. 2009;23(4):309-329.
22. Schredl M, Hornung O, Regen F, Albrecht N, Danker-Hopfe H, Heuser I. The effect of donepezil on sleep in elderly, healthy persons: a double-blind placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(6):205-208.
23. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15:860-73.
24. Poewe W, Högl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;63(8 Suppl 3):12-6.
25. Allen RP. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin*. 2015;10:207-14.
26. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*. 2002;59(3):421-24.
27. Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, Bonavina G, Calzetti S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of comorbid association. *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):286-88.
28. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. e PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1641-9.
29. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997;12(1):61-5.
30. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Shahidi GA, Delbari A, Lökk J. Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease: a comparative study on prevalence, clinical characteristics, quality of life and nutritional status. *Acta Neurol Scand*. 2015;131:211-8.
31. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):135-37.
32. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 1999;14(1):141-145.
33. Petre M. Sindrom nemirnih nog. *Farmaceutski vestnik*. 2015;66:85-90.
34. Allen RP. Minimal clinically significant change for the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale in clinical trials is a score of 3. *Sleep Med*. 2013;14:1229.
35. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med*. 2016;21:1-11.
36. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR1, Ondo W1, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(24):2585-93.
37. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med*. 2011;12:431-9.
38. García-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2010;14(5):339-46.
39. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Practical Neurology*. 2017;17:444-52.
40. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002;58(7):1019-24.
41. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. 2008;31(9):1221-7.
42. Claman DM, Ewing SK, Redline S, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Stone KL, et al. Periodic leg movements are associated with reduced sleep quality in older men: the MrOS sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1109-17.

43. Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parasomnias and isolated sleep symptoms in Parkinson's disease: a questionnaire study on 661 patients. *J Neurol Sci.* 2014;346:204–8.
44. Bugalho P, Paiva T. Dream features in the early stages of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2011;118:1613–9.
45. Spoomaker VI, Schredl M, Van den Bout J. Nightmares: from anxiety symptom to sleep disorder. *Sleep Med Rev.* 2006;10:19–31.
46. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2003;160:371–3.
47. Comella CL, Nardine TM, Deiderich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51:526–9.
48. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a Parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology.* 1996;46(2):388–93.
49. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010;75(6):494–9.
50. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or Parkinsonism. *Neurology.* 2003;61(1):40–5.
51. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007;130(11):2770–88.
52. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
53. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, et al. Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior Disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2010;6(1):85–95.
54. Galbiati A, Manni R, Terzaghi M, Rinaldi F, Zucconi M. Disorders of Arousal. *Curr Sleep Medicine Rep.* 2016;2:53–63.
55. Batla A, Phé V, De Min L, Panicker JN. Nocturia in Parkinson's Disease: Why Does It Occur and How to Manage? *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3:443–51.
56. Brusa L, Petta F, Pisani A, Moschella V, Iani C, Stanzione P, et al. Acute vs chronic effects of L-DOPA on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:1455–9.
57. Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-DOPA on the parkinsonian bladder. *NeuroUrol Urodyn.* 1993;12:203–9.
58. Brusa L, Musco S, Bernardi G, Iani C, Pierantozzi M, Stanzione P, et al. Rasagiline effect on bladder disturbances in early mild Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:931–2.
59. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn.* 2016; 35:551–63.
60. Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:310e23.
61. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8:383–92.
62. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:214–20.
63. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22:1077–92.
64. Mihelič Moličnik P. Diagnoza in diferencialna diagnoza depresije. In: Konec Juričič N, Roškar S, Jelenko Roth P, ur. *Prepoznavanje in obravnava depresije in samomorilnosti pri pacientih v ambulantni družinskega zdravnika: priložnik za strokovnjake na primarni zdravstveni ravni.* Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016. p. 33–41.
65. Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med.* 2003;97:1151–7.
66. Zeng J, Wei M, Li T, Chen W, Feng Y, Shi R, et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Yung W, ed. PLoS ONE.* 2013;8(12):e82091.
67. Cochen de Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med.* 2010;11:247–52.
68. Seccombe LM, Giddings HL, Rogers PG, Corbett AJ, Hayes MW, Peters MJ, et al. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease – further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;179:300–4.
69. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37:177–85.
70. Cochen de Cock V, Benard-Serre N, Driss V, Granier M, Charif M, Carlander B, et al. Supine sleep and obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2015;16:1497–501.
71. Valko PO, Hauser S, Sommerauer M, Werth E, Baumann CR. Observations on sleep-disordered breathing in idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One.* 2014;9:e100828.
72. Gros P, Mery VP, Lafontaine A-L, Robinson A, Benedetti A, Kimo RJ, et al. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease patients: effect of Sinemet CR taken at bedtime. *Sleep Breath.* 2016;20:205–12.
73. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65(9):1442–6.
74. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.
75. Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev.* 2007;11(2):113–33.
76. Bliwise DL, Trotti LM, Wilson AG, Greer SA, Wood-Siverio C, Juncos JJ, et al. Day- time alertness in Parkinson's disease: potentially dose-dependent, divergent effects by drug class. *Mov Disord.* 2012;27(9):1118–24.
77. Michinaga S, Hisatsune A, Isohama Y, Katsuki H. An anti-Parkinson drug ropinirole depletes orexin from rat hypothalamic slice culture. *Neurosci Res.* 2010;68(4):315–21.
78. Nakamura T, Uramura K, Nambu T, Yada T, Goto K, Yanagisawa M, et al. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. *Brain Res.* 2000;873(1):181–17.
79. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Munoz E, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain.* 2009;132(12):3308–17.
80. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(6):1586–95.

SEKUNDARNI PARKINSONIZEM

Dejan Krajnc, Karmen Vizjak Šterman

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

Izveček

V diferencialni diagnozi parkinsonizma, ki ne kaže tipičnih značilnosti Parkinsonove bolezni (PB), je vedno treba pomisliti tudi na sekundarne vzroke, ki jih skupno imenujemo sekundarni parkinsonizem. Med njimi so zdravila, možgansko-žilne bolezni, strupi, okužbe, presnovne motnje in drugi.

Najpogostejši vzrok sekundarnega parkinsonizma so zdravila, med katerimi so večinoma t. i. tipični antipsihotiki, lahko pa tudi atipični in cela vrsta drugih zdravil z manj jasnim načinom povzročitve parkinsonizma. Nadalje je vaskularni parkinsonizem širok pojem s heterogeno in kontroverzno etiologijo, klinično sliko in rezultati slikovne diagnostike. Med okužbami so najpogostejši povzročitelji virusi; med strupi ogljikov monoksid, mangan, MPTP, metanol in cianid. Končno so tudi presnovne motnje v sklopu ledvične in jetrne odpovedi ter hipoparatiroidizma lahko vzrok parkinsonizma.

Sekundarni parkinsonizem je za Parkinsonovo boleznijo drugi najpogostejši vzrok parkinsonizma. S staranjem prebivalstva njegova prevalenca raste. Bolnika običajno težko prizadene, vodi do pogostih hospitalizacij in je veliko breme za zdravstveni sistem. Sekundarni parkinsonizem je večkrat klinično nemogoče ločiti od Parkinsonove bolezni. Kljub temu ima nekatere svojstvene značilnosti: pojav klinične slike je v časovnem razmerju z delovanjem vzroka, pogostejši je akinetsko-rigidni sindrom, tremor v mirovanju je redkeje prisoten ali pa je dodana akcijska komponenta, hitro in pomembno so prizadeti hoja in posturalni refleksi, klinična slika neredko hitro napreduje ali pa se po umiku sprožilnega dejavnika hitro izboljša.

V diagnostiki so pomembne dodatne laboratorijske in slikovne preiskave. V dvomljivih primerih so lahko uporabna moderna funkcijska slikanja (npr. DaTscan). Hitra prepoznavna vzroka je bistvena, saj gre večinoma za reverzibilne vzroke. Če je prepoznavna ustrezna, je prognoza običajno dobra. Zdravljenje zajema predvsem izločitev oz. omejitev vzroka in podporno zdravljenje. Odziv na dopaminergično zdravljenje je večinoma slab ali vsaj nepredvidljiv.

Ključne besede

parkinsonizem, z zdravili povzročen parkinsonizem, vaskularni parkinsonizem, na levodopo neodzivni parkinsonizem, s toksini povzročen parkinsonizem, normotenzivni hidrocefalus

1. Uvod

Klinična pot oz. diagnostika bolnika s parkinsonizmom je stopenjska. Najprej je treba opredeliti, ali sploh gre za motorično motnjo, parkinsonizem. Ko potrdimo dva od treh kriterijev (bradikinezija, tremor v mirovanju, rigor), v naslednji stopnji ločimo predvsem t. i. idiopatski vzrok parkinsonizma (Parkinsonova bolezen) od drugih vzrokov. Parkinsonova bolezen (PB) je najpogostejši vzrok parkinsonizma, ki je poleg bradikinezije, tremorja v mirovanju in rigorja opredeljen tudi z motenimi posturalnimi refleksi in značilno hojo. Poleg podpornih kriterijev, izključitvenih kriterijev in t. i. »red flags« je zelo pomembna – skoraj specifična lastnost PB – tudi ugoden odziv na dopaminergično zdravljenje.(1)

V primeru neodzivnosti na dopaminergično zdravljenje je diagnoza PB zelo vprašljiva in treba je iskati druge vzroke parkinsonizma. Parkinsonizem je namreč lahko komponenta kompleksnejših motenj, kot so multisistemske degeneracije (t. i. sindromi parkinson-plus) in heredodegenerativnih bolezni, končno pa je lahko posledica različnih farmakoloških, fizioloških ali patoloških vzrokov, ki jih skupno imenujemo sekundarni parkinsonizem. Čeprav je povzročen z različnimi mehanizmi, je parkinsonska simptomatika najverjetneje posledica vsem skupnega vpletanja v dopaminergični prenos.(2)

Vzroki sekundarnega parkinsonizma so številni. Ker gre večinoma za reverzibilne vzroke parkinsonizma, je njihovo razločevanje v primerjavi z drugimi vzroki parkinsonizma še toliko bolj pomembno, saj je od tega odvisna prognoza bolnika. Medtem ko je diagnoza PB še vedno klinična, narava motnje pri sekundarnem parkinsonizmu omogoča, da anamnestični podatki, klinični pregled in različne laboratorijske in slikovne nenormalnosti pomagajo pri postavitvi diagnoze.

V prispevku so opisani najpogostejši vzroki sekundarnega parkinsonizma.

2. Z zdravili povzročeni parkinsonizem (ZPP)

Z zdravili povzročeni parkinsonizem je najpogostejši sekundarni vzrok parkinsonizma v zahodnem svetu in drugi najpogostejši vzrok parkinsonizma pri starejših (3, 4). Zaradi staranja prebivalstva in polifarmakoterapije njegova prevalenca raste in se bliža prevalenci idiopatskega parkinsonizma (3). Lahko se pojavi kadar koli v življenju, najpogostejši pa je pri starostnikih, kar se pripisuje zmanjšanju količine dopamina oz. dopaminskih prenašalcev (5).

ZPP največkrat povzročijo lipofilna zdravila, ki zavirajo dopaminske receptorje D2 v možganih, čeprav so možni načini tudi presinaptično izčrpanje dopamina, lažni transiterji, disfunkcija mitohondrijske dihalne verige in prekomerna aktivnost GABAergičnega ali holinergičnega sistema (6). Vsi antipsihotiki, vključno z atipičnimi lahko povzročijo parkinsonizem, med drugim tudi gastrointestinalni prokinetiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, atipični antipsihotiki in antiepileptična zdravila (Tabela 1) (4). Čeprav omenjena zdravila povzročajo parkinsonizem v načinu, ki je odvisen od odmerka, je pomembna tudi posameznikova dovzetnost (3).

Tabela 1: Zdravila, ki lahko povzročijo ZPP (4).

Zdravila, ki pogosto povzročijo ZPP		Zdravila, ki redko povzročijo ZPP	
Tipični antipsihotiki	Fenotiazini: klorpromazin, proklorperazin, perfenazin, flufenazin, prometazin Butirofenoni: haloperidol Difenilbutilpiperadin: pimozid Benzamidi: sulpirid	Atipični antipsihotiki	klozapin, kvetiapin
Atipični antipsihotiki	risperidon, olanzapin, ziprasidon, aripiprazol	Stabilizatorji razpoloženja	litij
Zdravila, ki zmanjšujejo presinaptično količino dopamina	rezerpin, tetrabenazin	Antidepresivi	SSRI*: citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin
Antiemetiki	metoklopramid, levosulpirid, kleboprid	Antiepileptiki	valproat, fenitoin
Zaviralci kalcijevih kanalčkov	flunarizin, cinarizin	Antiemetiki	domperidon, itoprid

*SSRI: zaviralci ponovnega privzema serotonina

Slikanja s PET so omogočila proučevanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov glede na zasedenost receptorjev D2. Znano je, da se simptomatika ZPP pojavi le pri zasedenosti receptorjev več kot 80 %, medtem ko zasedenost med 40–70 % nima za posledico ZPP. Tipični antipsihotiki v terapevtskih odmerkih običajno povzročajo več kot 80-odstotno zasedenost receptorjev D2, kar ima za posledico parkinsonsko simptomatiko, medtem ko normalni odmerki atipičnih antipsihotikov povzročijo le med 40 do 70-odstotno zasedenost receptorjev brez posledičnega parkinsonizma. Drug možen mehanizem, ki razloži nižjo incidenco ZPP pri bolnikih, ki so zdravljeni z atipičnimi antipsihotiki, je t. i. hipoteza »fast-off«. Zasedenost receptorjev D2 pri atipičnih antipsihotikih je namreč šibka in prehodna, tako učinkovina hitreje sprosti receptor in s tem dovoli normalen dopaminski prenos. (7, 8)

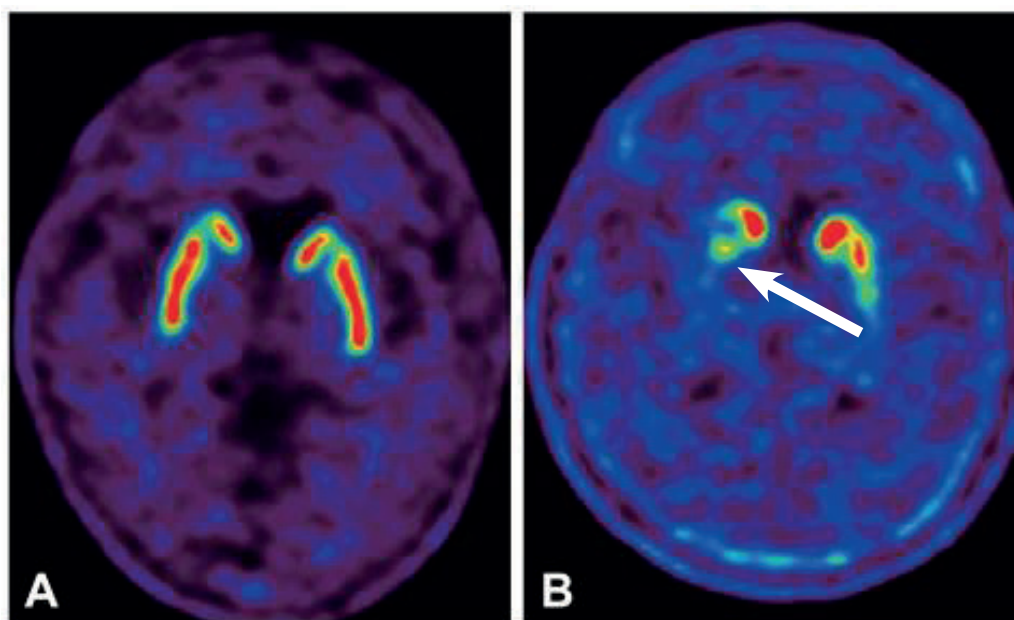
Klinični diagnostični kriteriji za ZPP so definirani kot: 1) prisotnost parkinsonizma, 2) negativna anamneza parkinsonizma pred predpisom zdravila in 3) začetek parkinsonizma med zdravljenjem s tem zdravilom (4).

Klinična slika ZPP je zelo podobna PB in ju včasih težko ločimo, kar posledično vodi v napačno diagnozo. Kljub temu je pri razločevanju v pomoč nekaj specifičnih lastnosti enega in drugega (Tabela 2). Najlažje je razločevanje, če so ob parkinsonizmu prisotni še drugi z zdravili povzročeni motorični simptomi ali znaki (orofacialna horea, diskinezije okončin ali akatizija) (8). Pojav ZPP pogosto sovпада s predpisom tveganega zdravila in je lahko akuten (ure, dnevi) ali subakuten (dnevi, tedni) (6). V motoričnem statusu gre večkrat za simetrično prizadetost, poudarjeno na zgornjih okončinah in brez tremorja v mirovanju. Hoja je blago prizadeta in zamrznitve so redke. V polovici primerov je prizadetost asimetrična s prisotnim tremorjem v mirovanju. Tremorju v mirovanju je navadno pridružena tudi akcijska komponenta. Ob naprednih tehnikah so nam pri razlikovanju obeh entitet v pomoč napredna funkcionalna slikanja. DaTscan pri bolnikih z ZPP v nasprotju s PB prikaže normalen privzem izotopa v striatumu. Pri PB je namreč ta privzem pomembno zmanjšan že v zgodnji fazi bolezni (Slika 1). (4, 9)

Tabela 2: Klinične razlike med PB in ZPP

Značilnost	Parkinsonova bolezen	Z zdravili povzročeni parkinsonizem
Starostna prevalenca	raste s starostjo	raste s starostjo, bimodalni vrhunec prevalence
Spol	M : Ž (1,5 : 1)	Ž : M (2 : 1)
Začetek	počasen, prikrit mesece ali leta, večinoma enostranski	akuten ali subakuten, obojestranski, razvoj po predpisu zdravila
Simetričnost	na začetku večinoma asimetričen	večinoma simetričen
Tremor	prevladujoči simptom pri do 80%	prisoten pri 40 %
Značilnosti tremorja	»pill rolling«	»Rabbit syndrome«*
Frekvenca tremorja	3-5 Hz	4-7 Hz
Bradikinezija	izrazita	izrazitejša
Rigidnost	izrazita	izrazitejša
Hoja	izrazitejša	manj izrazita
Drža	izrazitejša	manj izrazita

*Tremorju v okončinah je lahko pridruženo tudi perioralno mišičje in to daje videz zajčjega žvečenja



Slika 1: DaTscan posnetka dveh bolnikov.

A: Privzem izotopa je normalen in simetričen v obeh striatumih pri bolniku s »čistim« ZPP.

B: Privzem izotopa je pomembno znižan v predelu desnega striatuma (puščica) pri bolniku s PB, ki se je izrazila šele s predpisom antipsihotika. (4)

Dejavniki tveganja za razvoj ZPP so starost, ženski spol, kognitivni upad, potentnost in odmerek zdravila, trajanje zdravljenja, predhodna ekstrapiramidna simptomatika in najverjetneje tudi dedna nagnjenost (3).

Pri preprečevanju ZPP je najpomembnejše skrbno in ustrezno predpisovanje antipsihotikov. Tveganje za ZPP je nižje pri atipičnih antipsihotikih, vendar ni nič, predvsem pri najbolj dojemljivih za ZPP (npr. starostniki ali bolniki s kognitivnim upadom) (6). Po predpisu antipsihotika je potrebno skrbno spremljanje nevrološke simptomatike, tj. parkinsonizma in druge ekstrapiramidne simptomatike.

V primeru pojava parkinsonizma je bistvena hitra in pravilna prepoznavna povzročitelja. Glavni princip zdravljenja je postopna ukinitvev zdravila, ki potencialno povzroča ZPP ali zamenjava tipičnega za atipični antipsihotik. Največkrat takojšnja ukinitvev zdravila povzroči jasno izboljšanje, kljub temu pri do 10 % bolnikov simptomatika vztraja ali izginja počasi. S pomočjo SPECT so odkrili, da je lahko parkinsonizem, ki se pojavi po uvedbi

antipsihotika, izključno posledica zdravila ali pa gre za izražanje subklinične PB (10). To je lahko razlaga za to, zakaj pri nekaterih bolnikih simptomatika vztraja kljub ukinitvi vzročnega zdravila. V trdovratnih primerih in kadar ukinitvev ali menjava nista mogoča, lahko do simptomatskega izboljšanja pomagajo antiholinergiki (npr. biperiden). Zdravljenje redko traja več kot tri mesece. Pri starejših je v izogib antiholinergičnim neželenim stranskim učinkom (med drugim zmedenost, suha usta, meglen vid, motnje uriniranja in spomina) primernejši amantadin. Pri predpisu amantadina je potrebna previdnost pri ledvični insuficienci, saj se v 90 % izloča preko ledvic. Pri dolgotrajnem zdravljenju z amantadinom lahko pride do pojava sicer benigne kožne spremembe na spodnjih okončinah – livedo reticularis. Preventivno dodajanje antiholinergika k antipsihotiku se ne priporoča, saj lahko poslabša tardivno diskinezijo oz. je incidenca tardivne diskinezije višja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antipsihotik in antiholinergik. Levodopa in dopaminski agonisti so učinkoviti samo v primerih, ko je prisotna tudi okvara dopaminskih živčnih končičev. Pri uporabi lahko poslabšajo psihiatrično bolezen, zaradi katere je bil antipsihotik predpisan. (4, 8)

3. Vaskularni parkinsonizem (VaP)

Termin vaskularni parkinsonizem se uporablja za široko skupino prizadetosti, predvsem hoje in drže, ki je povezana z najdbami slikovne diagnostike, za katere se smatra, da so vaskularnega vzroka (11).

Vaskularni parkinsonizem (znan tudi kot lakunarni parkinsonizem, arteriosklerotični parkinsonizem, vaskularni parkinsonski sindrom, parkinsonizem spodnjega dela telesa, cerebrovaskularna motnja hoje) se v najširši definiciji pojavlja pri bolnikih, ki razvijejo parkinsonsko simptomatiko in imajo s slikovnodagnostiko ali patohistološkimi preiskavami dokazane vaskularne lezije možganovine ter med njimi obstoja časovna korelacija (12). Terminologija na tem področju je nenatančna in klinične značilnosti različne (13, 14). Posledično se ugotovljena prevalenca v različnih raziskavah med vsemi parkinsonskimi sindromi ocenjuje od 2 % (15) do 29 % (16).

Dejansko je parkinsonizem redka posledica možganske kapi. Medtem ko so možganske kapi v področju bazalnih ganglijev in globoke bele možganovine pri starostnikih zelo pogoste, večina za posledico nima razvoja parkinsonizma (17, 18). V prospektivni raziskavi so iz skupine 622 bolnikov z možgansko kapjo izbrali 11 tistih s kapjo v področju striatuma (4,3 % vseh kapi). Le en bolnik je med opazovanjem razvil obojestranski akinetično-rigidni parkinsonizem (19). Prav tako ni povezave med težo žilne patologije in kliničnim fenotipom (17). Opisani so tudi primeri, ko je infarkt ali krvavitev strateško pomembnih področjih možganovine (npr. subtalamično jedro) izboljšal predhodni parkinsonizem (20). V neki drugi raziskavi je bil patohistološko dokazan VaP le majhen del (1 %) velike kohorte s parkinsonizmom (21).

V preglednem prispevku skupine strokovnjakov, ki bo objavljen v kratkem, so ravno zaradi pomanjkanja konsenza na področju terminologije in neskladne definicije VaP redefinirali pojem in klinične značilnosti ter predlagali moderni diagnostični pristop za VaP (14).

Ločimo tri podtipe:

1. Akutna/subakutna oblika VaP po možganski kapi, ki ji akutno/subakutno sledi pojav parkinsonizma, ki je tipično asimetričen.
2. Prikrit začetek VaP je pogostejši in je zanj značilen napredujoč parkinsonizem z neznatnim odzivom/brez odziva na levodopo z izrazitejšo posturalno nestabilnostjo in vključujočim mešanim podrsavajočim ataktičnim vzorcem hoje, z znaki prizadetosti zgornjega motoričnega nevrona in inkontinenco.
3. Mešani ali prekrivajoči se sindromi VaP in PB ali katere druge oblike nevrodegenerativnega parkinsonizma.

Akutna oblika je posledica »strateške« ishemične ali hemoragične kapi v črni substanci ali nigrostriatni poti. Oblika s prikritim začetkom (»nestrategie«) je povezana z obsežnimi žilnimi ne-nigrostriatnimi lezijami bele ali sive možganovine. Čeprav pri tej obliki ne pride do jasnega deficita v nigrostriatni poti, se predvideva, da je parkinsonizem posledica motenih nevronske povezave, ki so odgovorne za stojo in hojo (13). Posmrtne preiskave možganov bolnikov z vaskularnim parkinsonizmom in infarkti v možganovini so pokazale, da ni povezave med mestom oz. velikostjo infarkta in stranjo prizadetosti oz. težo parkinsonizma (22). Pri mešani obliki klinična slika izpolnjuje kriterije za verjetno PB ali drugo nevrodegenerativno entiteto, istočasno pa izvidi slikovne diagnostike govorijo v prid cerebrovaskularne bolezni (CVB) (14).

Ishemične ali hemoragične lezije v črni substanci ali nigrostriatni poti, ki vodijo do presinaptičnega pomanjkanja dopamina, so bile edine nedvomno dokazane vaskularne lezije, ki vodijo v razvoj parkinsonizma in ga lahko opredelimo kot »čisti« vaskularni parkinsonizem (13). Nedavna raziskava je pokazala jasno povezavo tudi med prisotnostjo bolezni malih žil in posledičnim parkinsonizmom (23).

Vizcarra s sodelavci je postavil celoten koncept VaP pod vprašaj in ločil podtippe oz. sindrome VaP. Po pregledu literature ugotavlja, da:

1. ni specifičnega vzorca lezij, ugotovljenih s slikovno diagnostiko, ki bi bil značilen za VaP;
2. povezava med parkinsonizmom in hiperintenzivnimi spremembami v možganovini, zaznanimi z MR, in boleznijo malih žil je šibka;
3. »čisti« *parkinsonizem* kot posledica možgansko-žilne lezije (VaP v najožjem pomenu besede) je skladen samo z ishemično ali hemoragično možgansko kapjo, ki zajame črno substanco (*lat. substantia nigra*) in/ali nigrostriatno pot ob ohranjenem striatumu, korteksu in vmesni beli možganovini;
4. številni primeri, opredeljeni kot VaP, v bistvu predstavljajo *pseudovaskularni parkinsonizem* (npr. Parkinsonova bolezen ali drugi neurodegenerativni parkinsonizem z nespecifičnimi lezijami možganovine na slikovni diagnostiki, ki najverjetneje niso vaskularne narave), *vaskularni pseudoparkinsonizem* (npr. akinetični mutizem zaradi obojestranskega infarkta mezialnega frontalnega režnja) ali *pseudovaskularni pseudoparkinsonizem* (motnje hoje višjega reda vključujoč normotenzivni hidrocefalus z transependimalnim edemom).(13)

Iz tega sledi, da je žilna patologija redke vzrok pravega parkinsonizma, da je povezava med opredeljenimi lezijami bele možganovine, zaznanimi s slikovno diagnostiko, in boleznijo malih žil šibka in da so številne motorične motnje s počasnim gibanjem in patološkimi slikovnimi najdbami v bistvu *pseudoparkinsonske* oz. *pseudovaskularne*. Termin VaP se tako prevečkrat neutemeljeno uporablja. (13)

Številni bolniki z VaP imajo enake dejavnike tveganja kot za CVB (24). Prizadetost pri VaP je povezana s stopnjo sprememb bele možganovine (levkarioza), ni pa jasne povezave med stopnjo sprememb bele možganovine in konvencionalnimi vaskularnimi dejavniki tveganja (25).

Dejavniki tveganja VaP so praktično enaki kot za CVB (arterijska hipertenzija, srčne bolezni, ortostatska hipotenzija, sladkorna bolezen, dislipidemija, debelost, visok dietni vnos maščob, sladkorja in soli, pomanjkanje fizične aktivnosti, kajenje, apneja v spanju, prekomerno uživanje alkohola, starost, genetski faktorji) in pričakuje se, da njihovo preprečevanje in zdravljenje upočasni napredovanje, čeprav ni raziskave, ki bi potrdila to hipotezo. (14)

Klinična slika akutne/subakutne oblike VaP po akutni možganski kapi zajema kontralateralen enostranski ali redkeje obojestranski parkinsonizem, ki običajno ni napredujoč in je v časovni povezavi s pojavom kapi. (14)

Klinična slika prikrite oblike VaP zajema napredujočo motnjo z različnimi kombinacijami simptomov vključujoč predominanco spodnjega dela telesa s prizadetostjo hoje, kortikospinalnimi znaki (poudarjeno na sp. okončinah), cerebelarnimi znaki, rigidnostjo predvsem spodnjih okončin (odsotnost fenomena zobatega kolesa), kognitivnimi motnjami in urinsko inkontinenco (prekomerna aktivnost detruzorja zaradi pomanjkanja frontalne kortikalne inhibicije) (26). Neznačilni so odzivnost na levodopo, tremor »pill-rolling« v mirovanju ali vidne halucinacije (27). V raziskavi pri patološko potrjenih primerih VaP je bila bradikinezija prisotna v vseh primerih, rigidnost v 96 %, padci v 76 %, piramidni znaki v 54 %, urinska inkontinenca v 50 %, demenca v 39 % in vidne halucinacije v 0 % (21, 28).

Klinična slika posturalne nestabilnosti in motnje hoje, ki presega pričakovano prizadetost pri naravnem poteku PB oz. ni skladna stopnji motorične prizadetosti okončin, podpira simptomatsko manifestacijo CVB v skupini mešanega podtipa (14). Dodatna prisotnost širokotirne hoje in/ali znakov okvare zgornjega motoričnega nevrona pri bolnikih s PB (npr. dokazano z DaTscan in brez strateške kapi v nigrostriatnem področju) še dodatno podpira to podskupino VaP. Zdi se, so bolniki s PB bolj dovzetni za dodatno klinično manifestacijo vaskularne komponente parkinsonizma. (14)

Motnja hoje je glavni simptom pri večini bolnikov s prikrito obliko VaP, kjer je klinična slika napredujoča in so subkortikalne ishemične spremembe jasne (28). Vzorec hoje pri VaP se v literaturi različno opisuje kot *cerebrovaskularna motnja hoje*, *parkinsonizem spodnjega dela telesa*, *magnetna hoja*, *frontalna hoja*, »*marche a petit pas*«, *sindrom drseče sklopke*, *apraksija hoje*, *vaskularni pseudoparkinsonizem in mešana podrsavajoča oz. ataktična hoja* (14). Širokotirna, ataktična hoja je glavna razlika v primerjavi s hojo pri PB (14). Zato nekateri avtorji ta vzorec opisujejo kot parkinsonsko-ataktični (29). Težave z začetkom hoje in zamrznitve so pogoste (14). Dolžina korakov je skrajšana, hitrost je zmanjšana, hoja je podrsavajoča (14). Lahko pride do fenomena, ko se pri upočasnevanju hoje dolžina koraka skrajša, pri hitrejši hoji pa podaljša (30). Bolniki z VaP hojo bolje spremljajo z rokama, manj je sključenosti, fleksije v komolcu, bokih in kolenih (31). Motnja hoje je lahko prevladujoč ali celo edini znak pri bolnikih z VaP. Lahko je zgodnja manifestacija prikrite oblike VaP, preden se izrazijo ostali znaki. Motnja hoje pogosto napreduje do obojestranskih, skoraj simetričnih simptomov in postane tako huda, da bolnika priklene na invalidski voziček (14).

Ker je za VaP značilna zelo variabilna klinična slika z različnimi simptomi, ki jih velikokrat ne moremo ločiti od PB, je diagnoza VaP samo na podlagi klinične slike praktično nemogoča (32). Anamneza CVB ali možganske kapi, hitro ali postopno napredovanje in prisotnost vaskularnih dejavnikov tveganja usmerjajo diagnostično pot proti VaP.

Nujna je dodatna slikovna diagnostika. Akutne ishemične možganske kapi so največkrat vidne pri akutni in subakutni obliki VaP, medtem ko so obsežne zlivajoče spremembe v sklopu bolezni malih žil zelo pogoste pri prikriti obliki VaP. Računalniška tomografija (CT) ima omejeno vlogo v diagnostiki VaP, zato zlati standard predstavlja magnetnoresonančno slikanje (MR). Velike zlivajoče spremembe, skladne z boleznijo malih žil (levkarioza), so dokazljive s CT, MR pa zanesljivo prikaže hiperintenzivne spremembe bele možganovine, lakunarne infarkte, mikrokrvavitve, razširjene perivaskularne prostore in kortikalno ter subkortikalno atrofijo. (14)

DaTscan pokaže izpad v primerih akutne in subakutne oblike VaP, kjer je pomanjkanje dopaminskega prenašalca posledica strateške kapi. Obratno je izvid pri prikriti obliki VaP normalen, razen z blagim simetričnim izpadom, ki je skladen z vaskularno boleznijo v striatumu (33). Prav tako bo izpad prisoten pri mešani obliki VaP. Pri bolnikih z normalnim izvidom DaTscan je odziv na levodopo malo verjeten (34).

Klinično je uporabna ocenjevalna lestvica za diagnozo VaP (Tabela 3), ki temelji na kliničnih in slikovnih ter patohistoloških značilnostih (35). Lestvica ne zajame vseh novih podtipov VaS in je splošna, zato so bili na podlagi novejših dognanj s strani drugih avtorjev naknadno predlagani drugačni in sodobni diagnostični pristopi za diagnozo VaP (14, 36).

Tabela 3: Ocenjevalna lestvica za VaP (Winikates & Jankovic 1999).

Patohistološka ali angiografska potrditev difuzne vaskularne bolezni	2 točki
Pojav parkinsonizma znotraj 1 meseca po možganski kapi	1 točka
Anamneza 2 ali več možganskih kapi	1 točka
Prisotnost 2 ali več dejavnikov tveganja za možgansko kap	1 točka
Nevroradiološka potrditev vaskularne bolezni v 2 ali več vaskularnih področjih	1 točka
Vaskularni parkinsonizem = parkinsonizem + ≥ 2 točki	

Ker se predvideva, da je VaP posledica CVB, je dobra kontrola dejavnikov tveganja bistvena. Odzivnost na levodopo je v glavnem slaba, kar ne preseneča, saj večina primerov VaP ni povzročeni s spremembami dopaminergičnega sistema. Posledično je pričakovati relativno ugoden odziv pri bolnikih, ki imajo dokazane lezije v ali blizu nigrostriatne poti (37). Pri teh se predvideva, da je ugoden učinek levodope posledica preostanka dopaminergičnih nevronov, ki so sposobni pretvarjati levodopo v dopamin in s tem povrniti dopaminergično stimulacijo (38). V klinični praksi se svetuje, da se pri vsakem bolniku s sumom na VaP, še posebej pri tistih, ki imajo z MR dokazane lezije v ali blizu nigrostriatne poti, poskusi s terapijo z levodopo v zadostnem odmerku in dovolj dolgo (3–6 mesecev), preden odziv razglasimo za nezadosten (39). Niti začetek (akuten, subakuten ali prikrit), niti mesto prizadetosti (enostransko, obojestransko, zgornje ali spodnje okončine), niti klinične značilnosti (tremor, bradikinezija, rigidnost, podrsavajoča hoja) zanesljivo ne napovedujejo odziv na levodopo (37).

Pri približno tretjini bolnikov z VaP, predvsem pri tistih z dobrim odzivom na levodopo in brez pareze vertikalnega pogleda ter zamrznitev hoje, lahko pričakujemo prehodno izboljšanje parkinsonske simptomatike po izpraznitveni lumbalni punkciji (35–40 ml likvorja) (40).

Odvisno od odkritega dejavnika tveganja je pri bolnikih z VaP potrebna sekundarna preventiva enako kot pri ishemični možganski kapi (aspirin oz. antikoagulantni).

4. Okužbe

Predvsem virusi so povezani z razvojem akutnega ali kroničnega parkinsonizma (Tabela 4) (41).

Tabela 4: Virusi povezani s parkinsonizmom.

Virus	Družina	Vrste
DNA	Herpesviridae	Virus herpesa simpleksa
		Virus Epstein-Barr
		Citomegalovirus (CMV)
		Virus Varicella Zoster (VZV)
RNA	Bornaviridae	Virus Borna bolezni
	Orthomyxoviridae	Virus gripe tipa A
	Paramyxoviridae	Virus ošpic
	Picornaviridae	Virus Cocksackie
		Echovirus
		Poliovirus
	Retroviridae	Virus HIV
	Flaviviridae	Virus Zahodnega Nila
		Virus japonskega encefalitisa B
		Virus Saint Louis

4.1. Virus gripe tipa A

Nekateri tipi virusa gripe A so nevrotropni. Virus kaže predvsem tropizem za možgansko deblo, male možgane in limbični sistem in povzroči spremembe, ki lahko vodijo do tvorbe Lewyjevih teles (42).

Eden najkontroverznejših primerov virusnega parkinsonizma je postencefalitični parkinsonizem, ki je sledil pojavu letargičnega encefalitisa (lat. encephalitis lethargica - EL), znanega tudi kot Economov encefalitis. Epidemija letargičnega encefalitisa je sovpadala s pandemijo t. i. španske gripe med leti 1916–1927. Že Economo je posumil, da virus gripe A (H1N1) najverjetneje ni vzrok encefalitisa in še danes ni dokazane povezave med virusom gripe in epidemijo encefalitisa. Naknadne raziskave na ohranjenih vzorcih možganov niso dokazala prisotnosti virusne RNK. Torej letargični encefalitis najverjetneje ni bil neposredna posledica invazivne okužbe z gripo. Dokaz intratekalnih oligoklonalnih trakov in ugoden odziv na zdravljenje s kortikosteroidi je postavil hipotezo, da je EL morda avtoimunsko pogojen. Od epidemije v 20. letih prejšnjega stoletja so opisani tudi sporadični primeri z zelo podobno klinično sliko kot EL. MR možganov je normalen pri 60 %, pri 40 % pa pokaže vnetne spremembe v subkortikalnih jedrih. Kot možen patofiziološki mehanizem je - glede na raziskavo na seriji 20 sporadičnih primerov EL - bil predlagan poststreptokokni avtoimunski odziv, saj je v opisani seriji primerov v 55 % encefalitis sledil predhodnemu faringitisu, antistreptolizin O titer protiteles pa je bil povišan pri 65 % bolnikov. Pri kar 95 % bolnikov so dokazali avtoprotitelesa proti antigenom nevronov bazalnih ganglijev. (43)

McCall s sodelavci se v prispevku navaja sledeče: 100 let po epidemiji EL njegova etiologija ostaja skrivnostna, kar vzbuja strah pred novim pojavom EL v prihodnjih pandemijah gripe (44).

Klinična slika sestoji iz povišane telesne temperature, somnolence, oftalmoplegije, limfocitne pleocitoze v likvorju. 40 % prizadetih bolnikov umre takoj. Parkinsonski simptomi se razvijejo pri 50 % preživelih znotraj petih let in 80 % znotraj desetih let. Ob tipični parkinsonski simptomatiki, ki je dobro odzivna na levodopo, so prisotni še številni drugi nevrološki in nevropsihiatrični simptomi in znaki, ki pomagajo razlikovati ta postencefalitični sindrom od PB (okulogirne krize (obračanje oči navzgor), blefarospazem, palilalia in različne hiperkinetične motnje, kot so distonija, horea, tiki in kolcanje). (2)

Patohistološke preiskave pokažejo predvsem periventrikularno vnetje in vnetje srednjih možganov. Motnja gibanja, ki se pojavi z zakasnitvijo, je povezana z očitnim zmanjšanjem števila nevronov črne substance in neurofibrilarnimi pentljami v preostalih nevronih. (45)

Sindrom postencefalitičnega parkinsonizma služi kot model za druge motnje gibanja z zakasnelim pojavom (2). V popularni kulturi je zgodba o postencefalitičnem parkinsonizmu in izrednem učinku levodope bila odlično upodobljena v filmu Pennyja Marshalla – Prebujenja (*ang. Awakenings*).

Čeprav redki, obstajajo objavljeni klinični primeri atipičnih sekundarnih parkinsonizmov kot posledica virusne okužbe. V nadaljevanju je opisanih še nekaj najpogostejših virusov, povezanih s sekundarnim parkinsonizmom: **virus Cocksackie, virus japonskega encefalitisa B, virus Saint Louis in virus zahodnega Nila ter HIV**. Medtem ko vsi povzročajo glavne motorične simptome parkinsonizma, ki je lahko odziven na zdravljenje z levodopo, ni dokazov o tvorbi Lewyjevih teles in kot taki le posnemajo parkinsonske simptome (41). Čeprav mehanizem zamika med EL in pojavom parkinsonizma nikoli ni bil dokazan (2) za razliko od postencefalitičnega parkinsonizma, ki se pojavi z zamikom in je trajen, pri ostalih virusnih encefalitisih parkinsonizem sledi le redko, se pojavi takoj po akutni okužbi, ima blažjo klinično sliko in je prehodnega značaja (46, 47).

4.2. Virus Cocksackie

Virus Cocksackie je virus iz družine pikornavirusov iz rodu enterovirusov. Največkrat so prizadeti otroci in mlajši odrasli. Okužbe se lahko prenašajo med ljudmi in so povezane s številnimi boleznimi, vključujoč meningitis, miokarditis in perikarditis. Akutni parkinsonizem je možna posledica okužbe z virusom coxsackie. Predvideva se, da okužba zgodaj v življenju lahko povzroči dolgoročno aktivacijo glije, ki je lahko vzrok oksidativnega insulata pozno v življenju (41).

4.3. Virus japonskega encefalitisa B, virus Saint Louis in virus zahodnega Nila

Omenjene viruse prenašajo okuženi komarji (41). Čeprav se okužba s temi virusi običajno pozdravi pred dosego OŽS (osrednjega živčnega sistema), se lahko v redkih primerih razvije encefalitis (48). Virus japonskega encefalitisa B je najpogostejši vzrok encefalitisa v Aziji (49). Če okužba zajame OŽS, so običajno zajeti talamus, bazalni gangliji, možgansko deblo, mali možgani, hipokampus in možganska skorja (50), lahko tudi in predvsem črna substanca (51).

Sekundarni parkinsonizem, ki se razvije ob encefalitisu, povzročenim s temi virusi, ob parkinsonizmu lahko vključuje disfagijo, distonično držo, mioklonus, tremor. Parkinsonizem ne napreduje in običajno spontano izzveni v nekaj mesecih. (52, 53)

4.4. Virus imunske pomanjkljivosti (ang. Human Immunodeficiency Virus – HIV)

Poleg izgube integritete imunskega sistema so ena glavnih povezanih motenj okužbe s HIV motorične motnje, ki se lahko pojavljajo v sklopu kateregakoli sindroma (54, 55). Prizadetost OŽS lahko sledi hitro po okužbi, saj so HIV v možganovini zasledili že po dveh tednih po primarni okužbi (56). Ko virus doseže OŽS, okuži astrocite in mikroglio ter morda tudi neposredno nevrone (58–60). Po različnih raziskavah ima od 5 do 50 % vseh bolnikov z AIDS vsaj del motorične prizadetosti v smislu parkinsonizma (54). Simptomatika je lahko posledica tako neposrednih ali posrednih učinkov virusa samega ali sekundarnih oportunističnih okužb (npr. tuberkuloza, toksoplazmoza) kot tudi zdravil, ekspanzivnih lezij (55). Parkinsonizem, povezan s primarno okužbo, se pojavi znotraj nekaj mesecev po potrditvi okužbe in napoveduje slabo prognozo ter smrt znotraj nekaj mesecev (55). Nekateri bolniki imajo klinično sliko identično tisti pri PB (60). Slikovna diagnostika pokaže lezije na različnih nivojih bazalnih ganglijev (61).

Obravnava bolnikov zajema antiretrovirusno zdravljenje in zdravljenje oportunističnih okužb (62). Odzivnost na levodopo je nepredvidljiva (55). Raziskava na opičjem modelu okužbe s HIV je pokazala poslabšanje poteka okužbe SIV (ang. Simian Immunodeficiency Virus) ob dopaminergičnem zdravljenju (63).

4.5. Virus ošpic

Subakutni sklerozirajoči panencefalitis je progresivna in običajno smrtna bolezen (predvsem) otrok, ki sledi okužbi z virusom ošpic z mutiranim M-proteinom in ima lahko za posledico parkinsonizem, mioklonus, distonijo, horeo, atetozo in druge motnje gibanja. Parkinsonski simptomi zajamejo predvsem bradikinezijo in rigor. Zdravljenje z levodopo in amantadinom lahko pomaga doseči delno simptomatsko izboljšanje. (64)

4.6 Streptokoki

Poststreptokokni akutni diseminirani encefalomyelitis (PSADEM), ki sledi streptokokni okužbi, ima lahko za posledico tudi parkinsonizem in distonijo, ki sta povezana s protitelesi proti bazalnim ganglijem (65).

5. Toksini

5.1. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)

MPTP je stranski produkt proizvodnje opioida desmetilprodina (MPPP) – sintetske droge, ki je derivat petidina (66). Je topen v maščobah in hitro prehaja krvno-možgansko pregrado in vstopa v celice. Ključni korak njegove nevrotoksičnosti se dogaja v astrocitih in serotonergičnih nevronih, ki so bogati z encimom monoamin oksidaza B (MAO-B). Sam po sebi namreč ni toksičen, ampak preko encima MAO-B nastaja toksični produkt 1-metil-4 fenilpiridin ion (MPP(+)), ki vstopi v medceličnino in preko dopaminskega transporterja v dopaminergične živčne končiče, kjer zviša nivo oksidativnega stresa. (67)

Naša spoznanja o mehanizmu in zdravljenju PB so se dramatično okrepila po odkritju nevrotoksina MPTP kot možnega vzroka parkinsonizma (68). MPTP lahko pri živalih (predvsem primatih) in ljudeh hitro po aplikaciji povzroči parkinsonizem, ki je velikokrat klinično neločljiv od PB (2). Povzroči namreč selektivno smrt nigrostriatnih dopaminergičnih nevronov (69). Kljub temu obstaja nekaj značilnih razlik med z MPTP povzročenim parkinsonizmom in PB: pojav je akuten, redko se pojavlja za PB značilen tremor v mirovanju in ni dokazov o prisotnosti Lewyjevih telesc (66).

Znana je zgodba ameriškega študenta kemije Barryja Kidstona, ki je leta 1976 sintetiziral MPPP, pri čemer je kot stranski produkt nevede nastal MPTP. Barry si je drogo vbrizgal v žilo in po treh dneh razvil parkinsonsko simptomatiko. Parkinsonizem so uspešno zdravili z levodopo, vendar je 18 mesecev kasneje umrl zaradi predoziranja s kokainom. Avtopsija je pokazala propad dopaminergičnih nevronov v črni substanci. V tistem obdobju zaradi raziskav na podganah, ki so odporne na nevrotoksičnost MPTP, vzročne povezave še niso dokazali, ampak šele leta 1982 v Kaliforniji, ko je šest ljudi po zaužitju MPPP pričelo kazati parkinsonsko simptomatiko. Takrat je nevrolog J. William Langston uspel dokazati nevrotoksičnost MPTP-ja preko poskusa na primatih (70).

5.2. Ogljikov monoksid (CO)

Ogljikov monoksid je plin brez barve in okusa ter nastaja ob nepopolnem zgorevanju ogljikovodikov. Zastrupitev s CO je ena najpogostejših zastrupitev v modernem svetu (71).

Obstajata dva osnovna patofiziološka mehanizma toksičnosti CO:

1. CO ima 250-krat večjo afiniteto za hemoglobin v primerjavi s kisikom, kar ima za posledico hipoksijo tkiv;
2. CO inhibira prenos elektronov v dihalni verigi mitohondrija in aktivira polimorfonuklearne celice, kar vodi do lipidne peroksidacije v možganih, ki se klinično kaže kot odloženi simptomi zastrupitve s CO (72).

Izpostavljenost lahko poteka v treh oblikah:

1. kot akutna zastrupitev, ki se kaže kot glavobol, slabost, zmedenost, metabolna acidoza, aritmije in v končni fazi motnje zavesti do kome in smrti ter je povezana s približno 35-odstotno smrtnostjo;
2. kot napredujoče akinetično-mutistično stanje ali
3. kot odložena remitentna encefalopatija po približno 3-tedenski fazi okrevanja.

Parkinsonizem je povezan s slednjo in se kaže kot počasna hoja s kratkimi koraki, težavami z začetkom hoje, zamrznitvami, retropulzijo, telesno bradikinezijo in rigidnostjo brez tremorja v mirovanju. Dodatno ti bolniki pogosto razvijejo kognitivni upad, urinsko inkontinenco, akinetični-mutizem in druge čudaške načine vedenje. Zdravljenje z levodopo je neuspešno. (2, 71, 73)

Prognoza bolnikov, ki preživijo akutno zastrupitev z CO je nejasna, predvsem tistih, ki razvijejo trajne nevrološke posledice po okrevanju iz kome. Na primerih 31 bolnikov s posledicami zastrupitve s CO je 50 % bolnikov z napredujočo encefalopatijo umrlo med enoletnim opazovanjem, preostalih 50 % je ostalo težko prizadetih. Med bolniki z odloženo remitentno encefalopatijo se je pri 61 % stanje izboljšalo in 13 % jih je umrlo. Avtorja nista odkrila nobenega relevantnega napovednega dejavnika kliničnega izhoda po akutni zastrupitvi. (74)

Slikovna diagnostika (CT, MR) v akutnem obdobju pokaže številne lezije v možganovini, predvsem je značilna nekroza globus pallidusa (75). V odloženi fazi so vidne difuzne bilateralne, demielinizacijske spremembe bele možganovine, za katere se smatra, da so vzrok odložene parkinsonske simptomatike in kognitivnih sprememb (76), čeprav med najdbami slikovne diagnostike in morebitnim razvojem parkinsonizma ni bilo dokazane povezave (73).

5.3. Mangan (Mn)

Mangan je kovina, 12. najpogostejši element v zemljini skorji in je v človeškem telesu prisoten v sledovih. Kot kofaktor ima pomembno vlogo v številnih encimskih reakcijah, a v velikih količinah lahko privede do nepovratnega škodljivega vpliva na OŽS – manganizem, ki se kaže s celim nizom simptomov. (77)

Vnos mangana poteka preko hrane, vdihovanja, v možgane pride morda tudi preko olfaktornega živca (78). Do zastrupitev prihaja predvsem pri rudarjih, talilcih, varilcih, delavcih v proizvodnji suhih baterij ali pri kroničnem nenamernem uživanju kalijevega permanganata (2). Za zastrupitve so dovzetni tudi bolniki s kronično jetrno odpovedjo, še posebej, če so izpostavljeni povečani koncentraciji manganskega prahu ali so na dolgotrajni popolni parenteralni prehrani (79). V neki raziskavi so varilci s PB za boleznijo zbolevali v povprečju 17 let prej kot kontrolna skupina s PB, kar namiguje na možnost toksičnosti mangana kot dejavnika tveganja za PB (80).

Glavni patofiziološki mehanizem mangana je najverjetneje povečanje oksidativnega stresa (2). Nevrotoksičnost je povezana tudi s poškodbo bazalnih ganglijev, predvsem globus pallidusa, zato ne preseneča, da je ena od kliničnih izrazov manganizma parkinsonizem (81).

Znotraj nekaj ur ali dni po izpostavljenosti toksičnim koncentracijam mangana bolniki občutijo glavobol, začnejo kašljati in so dispnoični. Za to zgodnjo fazo so značilni tudi drugi nespecifični simptomi, kot so utrujenost, somnolenca, nespečnost, anoreksija, pomanjkanje libida, agresivnost, obsesivno kompulzivno vedenje, halucinacije in drugi psihiatrični simptomi (»manganska blaznost«). Kasneje se pojavijo hipomimija, akcijski tremor, mioklonus, motnje govora, hoje in ravnotežja ter drugi obojestranski parkinsonski simptomi. (82)

Poleg anamneze izpostavljenosti virom mangana in tipični klinični sliki so v diagnostiki uporabne tudi laboratorijske in slikovne preiskave, vendar najbolj v akutni fazi bolezni in manj pri potrjevanju diagnoze v kroničnih primerih (83). Koncentracija mangana v krvi, urinu in laseh poraste znotraj nekaj dni ali tednov po izpostavljenosti manganu in se lahko do zdravstvene obravnave že povrne na normalne vrednosti (82). Zato še vedno ni dovolj raziskano, v kolikšni meri in kako dolgo mora trajati izpostavljenost manganu, da bi prišlo do pojava nevropsihiatričnih simptomov (84). Magnetnoresonančno (MR) slikanje pokaže spremembe v globus pallidusu in striatumu (83). Nevrološki simptomi so običajno trajni in napredujejo, MR spremembe pa je moč zaznati le 2–6 mesecev po koncu izpostavljenosti manganu (84).

Najpomembnejši ukrep obravnave manganizma je preprečitev izpostavljenosti prevelikim koncentracijam. Če odstranitev sledi v nekaj tednih ali mesecih, vedenjski in nevrološki znaki pogosto izzvenijo ali se izboljšajo. Če se izpostavljenost nadaljuje, sindrom postane nepovrnljiv. Poroča se o čedalje manj primerih zastrupitev z manganom, najverjetneje na račun izboljšanja pogojev dela, vključno z izboljšano ventilacijo in spremembami tehnologije rudarjenja (82). Odzivnost na levodopo je slaba ali nična (82, 84).

5.4. Metanol

Metanol je strupen alkohol, ki je prisoten v številnih izdelkih (tekočine za pranje stekla, laki, razredčila, antifriz), pogosto pa tudi v cenениh alkoholnih pijačah kot zamenjava za etanol.

Zastrupitev se največkrat zgodi preko zaužitja, redkeje preko inhalacije ali kože. Sam po sebi je blago toksičen, toksični so njegovi presnovki. V telesu se oksidira s pomočjo alkoholne dehidrogenaze v formaldehid. Nadalje se formaldehid s pomočjo formaldehidne dehidrogenaze oksidira v metanojsko kislino. V normalnih okoliščinah se metanojska kislina s pomočjo encima 10-formil tetrahidrofolat sintetaze pretvarja v ogljikov dioksid in vodo. V primeru zastrupitve je metanojska kislina tista, ki se kopiči v telesu in povzroča toksične učinke. Posledica je metabolna acidoza in citotoksično delovanje preko zaviranja mitohondrijske citokrom C oksidaze. (85)

Zastrupitev z metanolom se kaže kot slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in blagi simptomi OŽS (glavobol, vrtoglavica). Po latentnem obdobju (12–24 ur) se razvijejo metabolna acidoza, motnje vida do možnosti slepote, konvulzij, kome in smrti. Pri tistih, ki preživijo akutno zastrupitev, ostanejo trajne posledice v smislu okvare vida, slepote, simetričnega parkinsonizma z bradikinezijo, rigorjem in blagim tremorjem v mirovanju, distonije, demence in aksonske polinevropatije (86, 87). Opisani so tudi primeri akutnih pojavov simptomov že po nekaj dneh po zastrupitvi (88).

Na slikah CT in MR se že po 24 urah po zastrupitvi vidi značilen vzorec lezij: bilateralna hemoragična ali nehemoragična nekroza putamna, kot tudi difuzne nekroze bele možganovine (89, 90). Čeprav je nekroza putamna običajno trajna, so zabeleženi primeri regresije lezij in izboljšanja ekstrapiramidne simptomatike (91). Odzivnost na levodopo in druge antiparkinsonike je lahko ugodna (87, 88, 92).

5.5. Cianid

Že v starem Egiptu so rastline, ki vsebujejo derivate cianida (grenki mandelj, koščice breskev, lovorikovec, manioka), uporabljali kot smrtne strupe. V prvi in drugi svetovni vojni so bile različne spojine cianida uporabljene kot kemijsko orožje, danes se zastrupitev največkrat pojavlja v suicidalne namene (93).

Glavni izvor zastrupitev so rastline. Več kot 200 različnih vrst užitnih in neujitnih rastlin vsebuje spojine cianida. Med drugim ga najdemo v cigaretne dimu in industrijskih odpadkih, nastaja kot stranski produkt presnove nekaterih zdravil (npr. nitroprusid) (94). V majhnih količinah je eliminacija iz telesa zadostna brez škodljivih posledic (93).

Glavni patofiziološki mehanizem delovanja cianida je zaviranje citokrom C oksidaze, kompleksa encimov pri prenosu elektronov v dihalni verigi mitohondrija, s čimer se prekine produkcija ATP oz. anaerobni metabolizem. Sicer cianid zavira delovanje še okoli 40 drugih encimov. (93)

Cianid toksično deluje hitro po vnosu v telo. Krivulja razmerja odmerka–učinek je strma. Letalni odmerki so 300 mg in več oz. koncentracija cianida v krvi 2,7 mg/L in več. Ker zastrupitev vodi do tkivne hipoksije, so najbolj prizadeti organi z visoko stopnjo aerobnega metabolizma (npr. možgani in srce). Zato se hitro pojavijo motnje delovanje dihalnega, endokrinega, avtonomnega živčnega in drugih sistemov. Značilna je metabolna acidoza s hitrim nastopom kome. (93)

Preživetje po akutni zastrupitvi brez ustreznega zdravljenja (antidot amil nitrit, natrijev nitrit, natrijev tiosulfat, vitamin B_{12a}) je zelo nizko. Ob agresivnem akutnem zdravljenju je preživetje možno. Od teh jih veliko, a ne vsi, popolnoma okreva (93).

Pri bolnikih, ki preživijo akutno intoksikacijo z velikimi odmerki cianida, se lahko razvijejo patološke spremembe OŽS, predvsem v področju bazalnih ganglijev, sensorimotorične skorje in Purkinijevih celic malih možganov (96–98). Posledično se lahko razvije parkinsonizem v smislu akinetsko-rigidnega sindroma (96–98), akinetični mutizem, apraksija, dizartrijska in disfagija (97) ter distonija (97–101), ki je lahko odziven na dopaminergično zdravljenje (100).

Po drugi strani je glavni izvor kronične zastrupitve hrana, ki vsebuje pomembne količine cianida, kar se povezuje predvsem z motnjami perifernega živčnega sistema (93).

6. Normotenzivni hidrocefalus (ang. Normal Pressure Hydrocephalus, NPH)

Leta 1965 sta Hakim in Adams opisala bolnike s kroničnim hidrocefalusom, za katere so bili značilni psihomotorna upočasnjenost, motnje hoje in urinska inkontinenca ter dobra odzivnost na vstavev ventrikulo-atrijskega šanta. Zanimivo je bilo, da je bil tlak cerebrospinalnega likvorja normalen, tj. manjši od 20 cm H₂O. (102)

Patofiziološki mehanizem pri nastanku NPH je nezadostna absorpcija cerebrospinalne tekočine v venski obtok s posledičnim pritiskom na periventrikularno belo možganovino in krvne žile ter raztezanjem aksonov in deformacijo možganskega parenhima. NPH je večinoma idiopatski, razvije se lahko tudi kot posledica možganske krvavitve, poškodbe, meningitisa ali kateregakoli drugega stanja, ki ima za posledico zmanjšano absorpcijo likvorja. (103)

Pri vseh bolnikih z napredujočimi težavami s hojo in drugimi parkinsonskimi značilnostmi moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na normotenzivni hidrocefalus. Zaradi ne vedno normalnega likvorskega tlaka in precejšnje heterogenosti v klinični sliki ter starosti ob pojavu simptomov je morda boljši termin kronični hidrocefalus (102).

Klinična slika sestoji iz značilnega triasa težav s hojo, demence in urinske inkontinence (103). Značilnosti hoje in parkinsonizma pri NPH so kratki, podrsavajoči koraki na širši osnovi, toge noge, težave z začetkom hoje in zamrznitve («magnetna hoja»). V nasprotju z drugimi parkinsonskimi sindromi z zamrznitvami hoje, se hoja običajno ne izboljša z vidnimi spodbudami (2). Poleg težav s hojo so pogosto prisotni še bradikinezija, sključena drža in izguba posturalnih refleksov (2). V primerjavi z bolniki s PB imajo bolniki s NPH skoraj normalno funkcijo nog v ležečem ali sedečem položaju, manj tremorja s posledično odsotnim fenomenom zobatega kolesa in neodzivnost na levodopo (2, 103).

Diagnoza se postavi na podlagi značilne klinične slike in rezultatov slikovne diagnostike, ki je ključna. Na slikanju z MR ali s CT je vidno povečanje ventrikularnega sistema z nenormalnim razmerjem do stopnje kortikalne atrofije (103).

Vstavitev šanta (ventrikuloperitonealni, ventrikuloatrijski) je smiselna pri bolnikih s kratkim trajanjem bolezni in pri tistih, pri katerih se motnja hoje izrazi pred kognitivnimi težavami oz. je trenuten kognitivni upad blag. Drugi ugodni napovedni dejavniki za uspešnost takega zdravljenja vključujejo znani vzrok NPH, odsotnost lezij bele možganovine na slikanju z MR, ugoden odziv na probatorno lumbalno punkcijo, in upor >18 mmHg/min pri intratekalnem infuzijskem testu (dokaz zmanjšane absorptivne kapacitete likvorja). Od teh ima 50 do 70 % bolnikov ugoden odziv na operacijo (2, 104). Najslabše se na postavitev šanta odzove kognitivni upad (105). Možni so številni zapleti takšne operacije, med drugim zamašitev katetra, okužbe, hiperdrenaža, subduralni higromi in krvavitve (103).

Opisani so tudi klinični primeri obstruktivnega hidrocefalusa s posledičnim parkinsonizmom, ki je bil dobro odziven na levodopo (106, 107).

7. Poškodbe

Čeprav jasna povezava med poškodbami in PB nikoli ni bila dokazana, obstajajo prepričljivi dokazi popoškodbenega parkinsonizma. Parkinsonizem je redko posledica enkratne poškodbe, vendar je znana posledica ponavljajočih poškodb glave in možganov, in se lahko pri boksarjih pojavlja v sklopu t. i. sindroma »punch-drunk« ali pugilistične demence. Poleg tipične slike parkinsonizma so druge nevrološke posledice boksa demenca, paranoja, izguba inhibicije in bradifrenija (počasnost miselnih procesov). Značilno se parkinsonizem in druga napredujoča nevrološka simptomatika pri boksarjih, ki zaključijo kariero, pojavi po dolgi latentni dobi nekaj let ali celo desetletij (2).

Izkazalo se je, da je okvara možganov povezana s številom boksarskih dvobojev in ne s številom nokavtov (108). Kljub temu verjetno le majhen delež boksarjev utrpí okvaro možganov (109). Predvideva se, da vlogo v dovzetnosti za nevrološko prizadetost po kronični poškodbi možganov igra tudi genetska nagnjenost (110).

Večina udarcev pri boksarjih ima za posledico visok kotni pospešek glave, ki lahko povzroči ne samo subduralni hematom, petehialne krvavitve možganovine, difuzno aksonsko okvaro dolgih poti, ampak tudi poškodbe medialne temporalne skorje in rostralnega dela možganskega debla, predvsem črne substance. V črni substanci možganov boksarjev so dokazali obsežno nevronske degeneracije, depigmentacije, gliozo in nevrofibrilarne pentlje. (108)

8. Presnovne motnje

Številne presnovne motnje se lahko izrazijo s klinično sliko parkinsonizma.

8.1. Bolezni ščitnice

Hipertiroza lahko posnema nekatere simptome parkinsonizma, predvsem je nanjo treba pomisliti pri bolnikih s PB, pri katerih se tremor neobičajno ojača ali pride do nepojasnjene izgube telesne teže (112).

Hipotiroza lahko v marsičem spominja na parkinsonizem, saj lahko vključuje rigidnost, utrujenost, hipomimijo, depresijo, upočasnjenost gibov in govora. Glavna pomoč pri razlikovanju so laboratorijske preiskave ščitnične funkcije. Zahrbtno je predvsem stanje, ko bolnik z znano PB razvije še hipotirozo, ki ostane neprepoznana, ker se lahko simptomi hipotiroze interpretirajo kot poslabšanje PB. Zato je pomembno pomisliti na hipotirozo pri bolnikih s PB, ki so bili dobro odzivni na levopodo, pri katerih se klinična slika slabša in ne odgovarja na terapijo (111).

8.2. Kronična ledvična bolezen

Parkinsonizem se lahko razvije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in uremijo, predvsem pri tistih z dodatno sladkorno boleznijo. Značilno se akutno ali subakutno pojavi bradikinezija in motnje hoje, dodatno lahko tudi dizartija, disfagija ali letargija. Na slikanju s CT ali z MR so vidne obojestranske simetrične lezije bazalnih ganglijev z vazogenim edemom, ki po nekaj tednih spontano izzvenijo. Nevrološka simptomatika je reverzibilna, a se izboljšuje počasneje, kot izginjajo lezije. (113–115)

8.3. Jetrna odpoved

Pridobljena hepatocerebralna degeneracija (tudi pridobljena ne-Wilsonova hepatocerebralna degeneracija) je sindrom, ki se razvije pri bolnikih s kronično odpovedjo jeter. Zanj so značilni ekstrapiramidni simptomi vključno s

hipokinezijo, distonijo in rigor. Tremor je akcijski. Hoja in posturalni refleksi so hitro prizadeti (116, 117). Simptomi se razvijajo hitro in ne odgovorijo na običajno zdravljenje jetrne encefalopatije (117). Sindrom se razvije pri 4 do 22 % bolnikov s cirozo jeter (116, 118).

Posledični parkinsonizem se pripisuje odlaganju mangana v bazalne ganglije, za katerega je znano, da ima afiniteto za črno substanco in globus pallidus (116).

Slikanje z MR pokaže obojestranske hiperintenzivne spremembe v črni substanci in globusu pallidusu (116).

Zaradi tako presinaptične okvare kot tudi okvare postsinaptičnih receptorjev D2 je odziv na terapijo z levodopo v številnih primerih ugoden. Ugodno vpliva tudi transplantacija jeter, v primeru nepovratne okvare bazalnih ganglijev pa ekstrapiramidni simptomi ostanejo izraženi. (117)

8.4. Motnje v presnovi kalcija

Kalcij se v možganih nalaga tudi v fizioloških pogojih. Takrat je stanje asimptomatsko in odkrito naključno tekom slikovne diagnostike (MR, CT). Presnovne motnje, okužbe ali dedne bolezni (npr. familiarna idiopatska kalcifikacija bazalnih ganglijev – Fahrova bolezen, tuberozna skleroza) pa lahko povzročijo patološko znotrajlobanjsko odlaganje kalcija, predvsem v bazalnih ganglijih, in se kažejo kot parkinsonizem. Najpogostejši vzrok patoloških kalcifikacij sta hiperparatiroidizem in psevdohipoparatiroidizem. (119)

Kalcifikacije se lahko na slikanju z MR spregledajo in so vidne šele na slikanju s CT (2). Simptomi so odporni na terapijo z levodopo (120–123). Zdravljenje osnovne motnje lahko ali ne vodi do izboljšanja ekstrapiramidne simptomatike (120, 124, 125).

9. Drugi vzroki

Opisani so številni drugi sekundarni vzroki, katerih podrobnejši opis presega vsebino tega prispevka. Med drugim so parkinsonizem opisali pri **možganskih tumorjih, gliomatozi, paraneoplastični degeneraciji črne substance, centralni pontini in ekstrapontini mielinolizi, po piku ose, Sjögrenovem sindromu, antifosfolipidnem sindromu, kanalopatiji napetostno odvisnih kalijevih kanalčkov, mitohondrijskih boleznih in drugih** (2).

10. Zaključek

Sekundarni parkinsonizem predstavlja pomemben del v spektru vzrokov parkinsonizma. Zajema heterogeno skupino potencialno reverzibilnih vzrokov, ki jim je skupni patofiziološki mehanizem povzročitve parkinsonizma najverjetneje vpletanje v dopaminergični sistem. Razlikovanje med posameznimi vzroki samo na podlagi klinične slike je težko, saj korelacija z vplivom vzročnega dejavnika ni vedno očitna. Končno diagnozo največkrat pridobimo le s pomočjo dodatnih diagnostičnih pristopov laboratorijske in slikovne diagnostike. Kljub temu je diagnoza večkrat postavljena z zamikom ali šele posmrtno. Zato je v diferencialni diagnozi neznačilne klinične slike parkinsonizma, neodzivnega na levodopo potrebno pomisliti tudi na sekundarne vzroke, jih čim prej prepoznati in zdraviti. V dobi razvijajočih se biomarkerjev za različne bolezni bi njihova diagnostična vrednost tudi v tem pogledu bila zelo dobrodošla.

11. Literatura

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
2. Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Atypical parkinsonism, parkinsonism-plus syndromes, and secondary parkinsonian disorders. In: *Principles and Practice of Movement Disorders.* Elsevier; 2011. p. 197–240.
3. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(2):105–18.
4. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012;8(1):15–21.
5. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gately SJ, et al. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med.* 1996;37(4):554–9.
6. Shin H-W, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012;8(1):15–21.
7. Hirose G. Drug induced parkinsonism : A review. *J Neurol.* 2006;253 Suppl(S3):iii22-iii24.
8. Hardie RJ, Lees A. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):850–4.
9. Hassin-Baer S, Sirota P, Korczyn AD, Treves TA, Epstein B, Shabtai H, et al. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm.* 2001;108(11):1299–308.
10. Loberboym M, Traves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellman M, Djaldetti R. [123I]-EP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced Parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(4):510–4.
11. Miguel-Puga A, Villafuerte G, Salas-Pacheco J, Arias-Carrión O. Therapeutic interventions for Vascular parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2017;8(SEP):481.

12. Srivannithapoom P, Pitakpatapee Y, Suengtaworn A. Parkinsonian syndromes: A review. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S15–25.
13. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: Deconstructing a Syndrome. *Mov Disord*. 2015;30(7):886–94.
14. Rektor I, Bohnen NI, Korczyn AD, Gryb V, Kumar H, Kramberger MG, et al. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group. *Park Relat Disord*. 2018;49:9–16.
15. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):859–66.
16. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Shehata GA, Rageh TA, Hakeem NMA, Al Hamed MA, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism in Al Kharga district, Egypt. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1821–6.
17. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke*. 1986;17(6):1090–7.
18. Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension*. 2000;36(1):73–7.
19. Peralta C, Werner P, Holl B, Kiechl S, Willeit J, Seppi K, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: Incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm*. 2004;111(10–11):1473–83.
20. Inzelberg R, Bornstein NM, Reider I, Korczyn AD. Basal ganglia lacunes and parkinsonism. *Neuroepidemiology*. 1994;13(3):108–12.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497–9.
22. de Reuck J, Sieben G, de Coster W, vander Ecken H. Parkinsonism in patients with cerebral infarcts. *Clin Neurol Neurosurg*. 1980;82(3):177–85.
23. Van Der Holst HM, Van Uden IWM, Tuladhara AM, De Laat KF, Van Norden AGW, Norris DG, et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism. *Neurology*. 2015;85(18):1569–77.
24. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol*. 2004;251(5):513–24.
25. Chen YF, Tseng YL, Lan MY, Lai SL, Su CS, Liu JS, et al. The relationship of leukoaraiosis and the clinical severity of vascular Parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2014;346(1–2):255–9.
26. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, et al. Vascular incontinence: Incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int*. 2012;4(2):52–9.
27. Korczyn AD. Vascular parkinsonism-characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(6):319–26.
28. Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):1027–9.
29. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord*. 1987;2(1):1–8.
30. Ebersbach G, Sojer M, Valdeoriola F, Wissel J, Müller J, Tolosa E, et al. Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Brain*. 1999;122(7):1349–55.
31. Zijlmans JCM, Poels PJE, Duysens J, van der Straaten J, Thien T, van't Hof MA, et al. Quantitative gait analysis in patients with vascular parkinsonism. *Mov Disord*. 1996;11(5):501–8.
32. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med*. 2004;45(10):1688–93.
33. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, Katzenschlager R, Gacinovic S, Lees AJ, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(9):1278–85.
34. Antonini A, Vitale C, Barone P, Cilia R, Righini A, Bonuccelli U, et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study. *Park Relat Disord*. 2012;18(6):775–80.
35. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol*. 1999;56(1):98–102.
36. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord*. 2004;19(6):630–40.
37. Zijlmans JCM, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):545–7.
38. Leduc V, Montagne B, Destée A. Parkinsonism consecutive to an hemorrhagic lesion of the substantia nigra. *Mov Disord*. 1997;12(Suppl 1):2.
39. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism - An important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing*. 2005;34(2):114–9.
40. Ondo WG, Chan LL, Levy JK. Vascular parkinsonism: Clinical correlates predicting motor improvement after lumbar puncture. *Mov Disord*. 2002;17(1):91–7.
41. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2009;1792(7):714–21.
42. Takahashi M, Yamada T. Viral etiology for Parkinson's disease--a possible role of influenza A virus infection. *Jpn J Infect Dis*. 1999;52(3):89–98.
43. Dale RC, Church AJ, Surtees RAH, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 New cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127(1):21–33.
44. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: A critical analysis. *J Neurovirol*. 2008;14(3):177–85.
45. Litvan I, Jankovic J, Goetz C, Wenning G, Sastry N, Jellinger K, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of postencephalitic parkinsonism: a clinicopathologic study. *Eur J Neurol*. 1998;5(5):451–7.
46. Hirose G. Parkinsonism in a patient with AIDS. *Intern Med*. 2000;39(12):1006–7.
47. Casals J, Elizan TS, Yahr MD. Postencephalitic parkinsonism - A review. *J Neural Transm*. 1998;105(6–7):645–76.
48. Solomon T, Winter PM. Neurovirulence and host factors in flavivirus encephalitis--evidence from clinical epidemiology. *Arch Virol Suppl*. 2004;(18):161–70.
49. Diagana M, Preux PM, Dumas M. Japanese encephalitis revisited. *J Neurol Sci*. 2007;262(1–2):165–70.
50. Abe T, Kojima K, Shoji H, Tanaka N, Fujimoto K, Uchida M, et al. Japanese encephalitis. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(4):755–61.
51. Pradhan S, Pandey N, Shashank S, Gupta RK, Mathur A. Parkinsonism due to predominant involvement of substantia nigra in Japanese encephalitis. *Neurology*. 1999;53(8):1781–6.
52. Sejvar JJ. Neurologic Manifestations and Outcome of West Nile Virus Infection. *JAMA*. 2003;290(4):511.
53. Pranzatelli MR, Mott SH, Pavlakis SG, Conry JA, Tate ED. Clinical spectrum of secondary Parkinsonism in childhood: A reversible disorder. *Pediatr Neurol*. 1994;10(2):131–40.
54. Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W. Movement disorders and AIDS: A review. *Park Relat Disord*. 2004;10(6):323–34.
55. De Mattos JP, De Rosso ALZ, Corrêa RB, Novis SAP. Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3 A):525–30.
56. Krebs FC, Ross H, McAllister J, Wigdahl B. HIV-1-associated central nervous system dysfunction. *Adv Pharmacol*. 2000;49:315–85.
57. Budka H. Human immunodeficiency virus (HIV) envelope and core proteins in CNS tissues of patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol*. 1990;79(6):611–9.
58. Bell JE. The neuropathology of adult HIV infection. *Rev Neurol (Paris)*. 1998;154(12):816–29.

59. Cantó-Nogués C, Sánchez-Ramón S, Álvarez S, Lacruz C, Muñóz-Fernández MÁ. HIV-1 infection of neurons might account for progressive HIV-1-associated encephalopathy in children. *J Mol Neurosci*. 2005;27(1):79–90.
60. Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, Ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm*. 2002;109(5–6):767–75.
61. Paul R, Cohen R, Navia B, Tashima K. Relationships between cognition and structural neuroimaging findings in adults with human immunodeficiency virus type-1. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(3):353–9.
62. Cardoso F. HIV-related movement disorders: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2002;16(10):663–8.
63. Czub S, Koutsilieri E, Sopper S, Czub M, Stahl-Hennig C, Müller JG, et al. Enhancement of central nervous system pathology in early simian immunodeficiency virus infection by dopaminergic drugs. *Acta Neuropathol*. 2001;101(2):85–91.
64. Yeh T-HH, Lai S-CC, Weng Y-HH, Kuo HC, Wu-Chou Y-HH, Huang CL, et al. Clinical Diagnosis of Vascular Parkinsonism and Nondegenerative Atypical Parkinsonian Disorders. *Curr Clin Neurol*. 2017;8(3):393–408.
65. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Kling Chong WK, et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001;50(5):588–95.
66. Sian J, Youdim M, Riederer P, Gerlach M. MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. *Basic Neurochemistry, 6th edition, Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Lippincott-Raven; 1999.
67. Hare DJ, Adlard PA, Doble PA, Finkelstein DI. Metallobiology of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. *Metallomics*. 2013;5(2):91.
68. Bloem BR, Irwin I, Buruma OJS, Haan J, Roos RAC, Tetrad JW, et al. The MPTP model: versatile contributions to the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1990;97(2–3):273–93.
69. Snow BJ, Vingerhoets FJG, Langston JW, Tetrad JW, Sossi V, Calne DB. Pattern of dopaminergic loss in the striatum of humans with MPTP induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):313–6.
70. Stanley F. Book Review. *N Engl J Med*. 1996;335(26):2002–3.
71. Rissanen E, Paavilainen T, Virta J, Marttila RJ, Rinne JO, Airas L. Carbon monoxide poisoning-induced nigrostriatal dopaminergic dysfunction detected using positron emission tomography (PET). *Neurotoxicology*. 2010;31(4):403–7.
72. Lo C-P, Chen S-Y, Lee K-W, Chen W-L, Chen C-Y, Hsueh C-J, et al. Brain Injury After Acute Carbon Monoxide Poisoning: Early and Late Complications. *Am J Roentgenol*. 2007;189(4):W205–11.
73. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol*. 2002;48(1):30–3.
74. Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Mov Disord*. 1994;9(5):550–8.
75. O'donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol*. 2000;55(4):273–80.
76. Kim JH, Chang KH, Song IC, Kim KH, Kwon BJ, Kim HC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: Diffusivity of cerebral white matter lesions. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(8):1592–7.
77. Lee JW. Manganese intoxication. *Arch Neurol*. 2000;57(4):597–9.
78. Fechter LD, Johnson DL, Lynch RA. The relationship of particle size to olfactory nerve uptake of a non-soluble form of manganese into brain. *Neurotoxicology*. 2002;23(2):177–83.
79. Fell JME, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet*. 1996;347(9010):1218–21.
80. Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*. 2001;56(1):8–13.
81. Fitsanakis VA, Zhang N, Avison MJ, Gore JC, Aschner JL, Aschner M. The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the study of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2006;27(5):798–806.
82. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology*. 2005;64(12):2021–8.
83. Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1012:209–23.
84. Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology*. 2006;27(3):340–6.
85. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol - Clin Toxicol*. 2002;40(4):415–46.
86. McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann Neurol*. 1980;8(2):161–7.
87. Inoue N. Extrapyrimal syndrome induced by chemical substances. *Nihon Rinsho*. 1993;51(11):2924–8.
88. Reddy NJ, Lewis LD, Gardner TB, Osterling W, Eskey CJ, Nierenberg DW. Two cases of rapid onset Parkinson's syndrome following toxic ingestion of ethylene glycol and methanol. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(1):114–21.
89. Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, Borhani Haghighi A, Salooti A, Meshksar A, et al. Methanol poisoning: Acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology*. 2007;49(5):427–35.
90. Rubinstein D, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *Am J Neuroradiol*. 1995;16(7):1492–4.
91. Hantson P, Duprez T, Mahieu P. Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRI) following poisoning by methanol and other substances. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(2):151–61.
92. Davis LE, Adair JC. Parkinsonism from methanol poisoning: Benefit from treatment with anti-Parkinson drugs. *Mov Disord*. 1999;14(3):520–2.
93. Baskin SI, Kelly JB, Maliner BJ, Rockwood GA, Csaba ZK. Cyanide poisoning. In: Tuorinsky SD, editor. *Medical Aspects of Chemical Warfare*. Washington DC, Office of The Surgeon General, United States Army; 2008. p. 371–410.
94. Way JL. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1984;24(24):451–81.
95. Messing B, Storch B. Computer tomography and magnetic resonance imaging in cyanide poisoning. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988;237(3):139–43.
96. Feldman JM, Feldman MD. Sequelae of Attempted Suicide by Cyanide Ingestion: A Case Report. *Int J Psychiatry Med*. 1990;20(2):173–9.
97. Zaknun JJ, Stieglbauer K, Trenkler J, Aichner F. Cyanide-induced akinetic rigid syndrome: Clinical, MRI, FDG-PET, β -CIT and HMPAO SPECT findings. *Park Relat Disord*. 2005;11(2):125–9.
98. Grandas F, Artieda J, Obeso JA. Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication. *Mov Disord*. 1989;4(2):188–93.
99. Borgohain R, Singh AK, Radhakrishna H, Chalapathi Rao V, Mohandas S. Delayed onset generalised dystonia after cyanide poisoning. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97(3):213–5.
100. Valenzuela R, Court J, Godoy J. Delayed cyanide induced dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):198–9.
101. Carella F, Grassi MP, Savoiaro M, Contri P, Rapuzzi B, Mangoni A. Dystonic-Parkinsonian syndrome after cyanide poisoning: clinical and MRI findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(10):1345–8.

102. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):9–12.
103. Fife TD. Clinical features of Normal Pressure Hydrocephalus. *Barrow Q*. 2003;19:10–5.
104. Vanneste JAL. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2000;247(1):5–14.
105. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol*. 1995;52(8):783–9.
106. Zeidler M, Dorman PJ, Ferguson IT, Bateman DE. Parkinsonism associated with obstructive hydrocephalus due to idiopathic aqueductal stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):657–9.
107. Racette BA, Esper GJ, Antenor J, Black KJ, Burke A, Moerlein SM, et al. Pathophysiology of parkinsonism due to hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1617–9.
108. Lampert PW, Hardman JM. Morphological Changes in Brains of Boxers. *JAMA J Am Med Assoc*. 1984;251(20):2676–9.
109. Butler RJ, Forsythe WI, Beverly DW, Adams LM. A prospective controlled investigation of the cognitive effects of amateur boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1055–61.
110. Jordan BD, Reikun NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA*. 1997;278(2):136–40.
111. Garcia-Moreno JM, Chacon J. Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2002;35(8):741–2.
112. Hee TK, Edwards MJ, Lakshmi Narsimhan R, Bhatia KP. Hyperthyroidism exaggerating parkinsonian tremor: A clinical lesson. *Park Relat Disord*. 2005;11(5):331–2.
113. Lee EJ, Park JH, Ihn Y kwon, Kim YJ, Lee SK, Park CS. Acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremia: Diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2007;49(12):1009–13.
114. Lee PH, Shin DH, Kim JW, Song YS, Kim HS. Parkinsonism with basal ganglia lesions in a patient with uremia: Evidence of vasogenic edema. *Park Relat Disord*. 2006;12(2):93–6.
115. Kim T-K, Seo S II, Kim JH, Lee NJ, Seol HY. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremia. *Mov Disord*. 2006;21(8):1267–70.
116. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: A distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003;60(4):521–8.
117. Butterworth RF. Parkinsonism in cirrhosis: Pathogenesis and current therapeutic options. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):261–7.
118. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: Prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*. 2013;58(4):698–705.
119. Verulashvili IV, Glonti LS, Miminoshvili DK, Mania MN, Mdivani KS. Basal ganglia calcification: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Georgian Med News*. 2006;(140):39–43.
120. Uncini A, Tartaro A, Di Stefano E, Gambi D. Parkinsonism, basal ganglia calcification and epilepsy as late complications of postoperative hypoparathyroidism. *J Neurol*. 1985;232(2):109–11.
121. Basak RC. A case report of Basal Ganglia calcification - a rare finding of hypoparathyroidism. *Oman Med J*. 2009;24(3):220–2.
122. Vaamonde J, Legarda I, Jimenez-Jimenez J, Zubieta JL, Obeso JA. Levodopa-responsive parkinsonism associated with basal ganglia calcification and primary hypoparathyroidism. *Mov Disord*. 1993;8(3):398–400.
123. Klawans HL, Lupton M, Simon L. Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology*. 1976;26(3):221–5.
124. Pearson DWM, Fogelman I, Durward WF, Boyle IT, Beastall G. Pseudohypoparathyroidism presenting as severe Parkinsonism. *Postgrad Med J*. 1981;57(669):445–7.
125. Song C-Y, Zhao Z-X, Li W, Sun C-C, Liu Y-M. Pseudohypoparathyroidism with basal ganglia calcification. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6312.

ATIPIČNI PARKINSONISTIČNI SINDROMI

Nuša Čoh

Oddelek za nevrološke bolezni,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček

Atipični parkinsonistični sindromi so redke, sporadične, neurodegenerativne bolezni, ki prizadenejo predvsem starejšo populacijo in imajo poleg klasičnih znakov parkinsonizma prisotne še druge neznačilne znake. Značilno je patološko nalaganje proteinov, ki vodi do izgube nevronov in glioze. Glede na tip nalagajočih se proteinov jih razdelimo na taupatije in sinukleinopatije. Med prve prištevamo progresivno supranuklearno paralizo in kortikobazalno degeneracijo, med druge pa multisistemsko atrofijo in demenco z Lewyjevim telesci. Diagnoza atipičnih parkinsonističnih sindromov je klinična. Do danes ne poznamo specifičnega biomarkerja, ki bi potrdil bolezen. Dokončna diagnoza je tako patološka. Zdravljenje je simptomatsko in multidisciplinarno. Učinkovine, ki bi delovala nevroprotektivno, še ne poznamo. Napredovanje je običajno hitrejše kot pri Parkinsonovi bolezni, zato je pomembna prepoznavna in ustrezen pristop do bolnikov in svojcev.

Ključne besede

Atipični parkinsonizem, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, multisistemsko atrofija, demenca z Lewyjevim telesci

Uvod

Parkinsonizem je klinični sindrom, za katerega so značilni tremor, bradikinezija, rigidnost in posturalna nestabilnost. Vzroki so lahko primarni – neurodegenerativni, nastane pa lahko tudi zaradi številnih drugih vzrokov, kot so zdravila, toksini, okužbe, metabolne bolezni in druge nevrološke bolezni. Najpogostejši neurodegenerativni vzrok je Parkinsonova bolezen (PB) (1). Manjša skupina bolnikov ima ob značilnih kliničnih znakih parkinsonizma tudi druge, neznačilne znake, po katerih se razlikujejo od bolnikov z idiopatsko PB. V tem primeru govorimo o tako imenovanem atipičnem parkinsonizmu, kamor prištevamo progresivno supranuklearno paralizo (PSP), kortikobazalno degeneracijo (CBD), multisistemsko atrofijo (MSA), demenco z Lewyjevim telesci (DLB) in druge, redkejše vzroke (2). Skupna značilnost teh bolezni v primerjavi s PB je, da napredujejo hitreje in se slabše odzivajo na zdravljenje z antiparkinsonskimi zdravili, ki je povezano z več zapleti. Simptomi in znaki atipičnih parkinsonizmov se prekrivajo s PB, sekundarnimi in hereditarnimi oblikami parkinsonizma kot tudi med sabo. Postavitev pravilne diagnoze, ki je kljub raziskavam in napredku še vedno primarno klinična, zato predstavlja velik izziv (3). Namen prispevka je opomniti vse, ki pridejo v stik z bolniki s parkinsonizmom, da ob neznačilnih znakih pomislijo tudi na atipične oblike in temu primerno pristopijo.

NEVROPATOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Sindromi atipičnega parkinsonizma so neurodegenerativne bolezni, za katere je značilno nalaganje nenormalnih, amiloidogenih proteinov. To so na primer α -sinuklein, protein tau in β -amiloid, ki se nalagajo kot intranuklearni vključki ali ekstracelularni plaki. Glede na to, kateri proteini so prisotni, jih razdelimo na *sinukleinopatije* (na primer idiopatska PB, družinske oblike PB, multisistemsko atrofija, demenca z Lewyjevim telesci), *taupatije* (na primer progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija) in *amiloidopatije* (na primer Alzheimerjeva bolezen, demenca z Lewyjevim telesci, kortikobazalna degeneracija) (2, 4). Pri PB in demenci z Lewyjevim telesci se α -sinuklein nalaga v nevronih, medtem ko pri multisistemski atrofiji vključke α -sinukleina najdemo primarno v oligodendrocitih. Skupki proteina tau pri progresivni supranuklearni paralizi in kortikobazalni degeneraciji vplivajo tako na nevrone kot tudi na oligodendrocite in astrocite. Vključki oziroma skupki zgoraj omenjenih patoloških proteinov pri različnih boleznih vplivajo na različne predele možganov. Nalaganje proteinov vodi v degeneracijo prizadete celične populacije, ob tem pa olajša širjenje v anatomsko povezane dele možganov in s tem pripomore k napredovanju bolezni (5).

Pojavljajo se večinoma sporadično, vendar za vse obstajajo opisani primeri najverjetnejših družinskih oblik z možnimi genetskimi predispozicijami, ki pa še niso dovolj raziskane in potrjene.

Diagnoza atipičnih parkinsonističnih sindromov je primarno klinična. V diagnostičnem postopku si sicer pomagamo z različnimi preiskavami, kot je na primer slikovna diagnostika, vendar do danes še ne poznamo zanesljivega, specifičnega biomarkerja, ki bi natančno ločil atipične parkinsonistične sindrome od drugih in ne nazadnje med seboj. Določeni klinični znaki oziroma tako imenovani »znaki alarma« nam pomagajo ločiti atipične parkinsonistične sindrome od PB. Med te prištevamo hitro napredovanje bolezni, zgodnjo nestabilnost in padce, odsotnost tremorja ali iregularen tremor z mioklonusom in slab odziv ali neodzivnost na levodopo. Dodatni znaki so motnje bulbomotorike, znaki okvare piramidne proge, cerebelarni znaki, avtonomna disfunkcija, huda dizartrija ali disfonija, laringealni stridor, mioklonus, fenomen tuje roke, apraksija in zgodnja demenca (4).

Nevrodegenerativne bolezni še zmeraj veljajo za neozdravljive, vendar nam boljše razumevanje patofizioloških procesov omogoča nove pristope k vzročnemu zdravljenju, ki lahko upočasni napredovanje bolezni (5).

PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA

PSP so prvič opisali leta 1964 na devetih primerih bolnikov (6). Je najpogostejša oblika atipičnega parkinsonizma in predstavlja 5–6 % vseh bolnikov z znaki parkinsonizma (4).

Epidemiologija. Letna incidenca bolezni narašča s starostjo in znaša 1,7 primera na 100.000 ljudi v starosti 50 do 59 let in 14,7 primerov na 100.000 v starosti 80 do 89 let (7). Prevalenca se v literaturi nekoliko razlikuje in povprečno znaša od 5 do 10 primerov na 100.000 ljudi. Moški in ženske obolevajo enako pogosto, ob postavitvi diagnoze so bolniki stari povprečno 65 let. Napredovanje bolezni je običajno hitro, večina bolnikov je po treh do štirih letih od postavitve diagnoze popolnoma odvisna od tuje pomoči, kar vpliva tudi na slabšo kakovost življenja (8). Povprečno preživetje od postavitve diagnoze je od 5 do 8 let. Vzrok smrti je najpogosteje aspiracija in z njo povezani zapleti (4).

Patologija. Glavna značilnost PSP je nenormalno nalaganje hiperfosforiliziranega proteina tau v bazalnih ganglijah, dentatnem, pontinih in okulomotornih jedrih. Ob tem pride do glioze in degeneracije, ki se kaže z atrofijo mezencefalona, izgubo pigmentnih celic v črni substanci, atrofijo subtalamičnega jedra, zgornjega in srednjega cerebelarnega pedunkla, dentatnega jedra in frontalne skorje (4). Histološko gre za izgubo nevronov, gliozo in prisotnost tau-pozitivnih filamentnih vključkov v astrocitih, oligodendrocitih in nevronih v specifičnih anatomskih področjih. Prizadetost vseh treh tipov celic je edinstvena za PSP med taupatijami (9).

Klinične značilnosti. Glavne značilnosti PSP so posturalna nestabilnost, nepojasnjeni padci, vertikalna supranuklearna pareza pogleda in progresivna demenca. *Hoja* bolnikov s PSP je trda, širokotirna, z iztegnjenim trupom in koleni ter rahlo abduciranimi rokami. V nasprotju z bolniki s PB se obračajo hitro in brez dodatnih korakov. Bolniki so impulzivni, pogosto so njihovi gibi nenadni in opotekajoči. *Nepojasnjeni padci* se pojavijo v prvih dveh letih bolezni. Vzroki so multifaktorialni in vključujejo aksialno rigidnost, bradikinezijo, izgubo posturalnih refleksov, zamrznitve, vizualno-vestibularno komponento in zmanjšan uvid (10). *Supranuklearna oftalmoplegija* je ena izmed glavnih značilnosti bolezni, vendar pogosto ni med prvimi kliničnimi znaki. Povprečno se pojavi po treh do štirih letih, lahko pa šele po desetih letih trajanja bolezni (11). Sprva se kaže z omejitvijo vertikalnih sakad, ki ji lahko sledi še omejitev horizontalnih, kar pa je običajno manj izraženo. Gibi zrkla ob sledenju so počasni, preskakujoči, hipometrični z nestabilno fiksacijo. Čeprav je pareza pogleda navzgor pogosto opisan znak PSP, je nespecifična in jo lahko opazimo tudi pri drugih nevrodegenerativnih boleznih ter v sklopu staranja. Bolj občutljiv znak je pareza pogleda navzdol, ki ji nato sledi pareza pogleda v druge smeri (4). Kombinacija popolne pareze pogleda, obrazne distonije, nehotne fiksacije zrkla in redkega mežikanja prispevajo do značilnega pogleda stalnega presenečenja ali pogleda »Mona Lisa« (4, 12). Oftalmoparezo lahko sprva premagamo z okulocefalnim manevrom, ki je lahko pri bolnikih z zelo izraženo aksialno rigidnostjo težko izvedljiv. Z napredovanjem bolezni in vključenostjo možganskega debla vestibulookularni refleks izgine. Zaradi redkega mežikanja in zmanjšane proizvodnje solz pride do izsušenosti roženice in posledično meglene vida. Zaradi motnje konvergence se pogosto pojavi dvojni vid. Pojavijo se lahko še fotosenzitivnost, blefarospazem in apraksija odpiranja oči. Pri teh bolnikih pogosto vidimo znak procerusa – da bi bolje videli, si pomagajo z gubanjem čela (4). Od *motoričnih znakov* najpogosteje opazimo bradikinezijo, mikrografijo, rigidnost, ki je bolj izražena aksialno kot v okončinah in distonijo (retrokolis, blefarospazem, distonija okončin). Približno tretjina bolnikov ima piramidne znake (na primer hiperrefleksija, ekstenzijski plantarni odgovor, primitivni refleksi) vključno z bulbarnimi znaki (spastična dizartrija, disfonija, disfagija). Najbolj skrb vzbujajoča je napredujoča disfagija, zaradi katere lahko pride do aspiracijske pljučnice in smrti (4). Med *kognitivnimi in vedenjskimi motnjami* najpogosteje vidimo apatijo, depresijo ali oboje. Pogosti so znaki okvare frontalnega režnja, kot so motnje izvršilnih funkcij, abstraktnega mišljenja, počasno procesiranje, zmanjšana verbalna fluentnost, perseveracije, frontalne vedenjske motnje

(12). Pojavljajo se tudi dezinhibicija, disforija, anksioznost, iritabilnost. Čustvena inkontinenca, poznana tudi pod pojmom psevdobulbarni efekt, ki se med atipičnimi parkinsonizmi najpogosteje pojavlja pri PSP, je lahko tako za bolnike kot tudi za svojce zelo stresna (13). Od *motenj spanja* bolniki najpogosteje poročajo o nespečnosti ter težavah pri vzdrževanju spanja, saj se zaradi rigidnosti težko namestijo v udoben položaj (14).

Diagnoza. Zlati standard za definitivno diagnozo je nevropatološka potrditev. V pomoč nam je lahko slikovna diagnostika, predvsem magnetna resonanca (MR) možganov, ki pokaže difuzno kortikalno atrofijo in atrofijo možganskega debla, najizraziteje atrofijo mezencefalona ob relativno ohranjenem ponsu. To daje značilno radiološko sliko – tako imenovan »znak kolibrija« ali »telo pingvina« (15). Eden izmed zgodnejših znakov PSP je hipometabolizem glukoze v mezencefalonu, kar lahko dokažemo z glukozo označeno pozitronsko emisijsko tomografijo (FDG-PET) (16). Z napredovanjem bolezni se zmanjša metabolizem glukoze tudi v drugih predelih možganov (nucleus caudatus, putamen, prefrontalna skorja) (17).

Leta 2017 so v Združenju za motnje gibanja (Movement Disorder Society, MDS) izdelali nove diagnostične kriterije, ki vključujejo *bazične značilnosti*, nujne za diagnozo (vključitveni in izključitveni kriteriji), štiri glavne funkcionalne domene (motnje bulbomotorike, posturalna nestabilnost, akinezija, kognitivne motnje) kot karakteristične manifestacije PSP, *podporne klinične značilnosti*, ki povečajo verjetnost diagnoze, natančne *definicije* glavnih in podpornih značilnosti ter štiri nivoje diagnostične gotovosti. S pomočjo opisanih meril lahko določimo predominantni tip, ki temelji na kombinaciji kliničnih značilnosti, ki so pri določenem bolniku v ospredju. Predominantni tipi so PSP z Richardsonovim sindromom (PSP-RS), PSP s predominantnim parkinsonizmom (PSP-P), PSP s predominantno okulomotorno disfunkcijo (PSP-OM), PSP s predominantno posturalno nestabilnostjo (PSP-PI), PSP z napredujočimi zamrznitvami hoje (PSP-PGF), PSP s predominantno frontalno disfunkcijo (PSP-F), PSP s predominantnimi motnjami govora (PSP-SL) in PSP s predominantnim kortikobazalnim sindromom (PSP-CBS). V novih kriterijih so izpustili dve drugi, sicer redki fenotipski varianti (PSP s predominantno cerebelarno ataksijo in PSP s predominantno primarno lateralno sklerozo) zaradi redkih klinično-patoloških dokazov, ki niso bili zadostni za oblikovanje kliničnih diagnostičnih kriterijev s primerno specifičnostjo (18).

Zdravljenje. Za zdaj ne poznamo zdravljenja, s katerim bi lahko vplivali na naravni potek bolezni, kot tudi ne simptomatskega zdravljenja, ki bi bilo tako učinkovito, kot je levodopa pri PB. Zaradi narave bolezni je nujen multidisciplinarni pristop, ki zajema specialiste s področja nevrologije, fizioterapije, delovne terapije, logopedije, dietetike, psihiatrije, psihologije ter socialne in paliativne oskrbe. Uporaba levodope pri PSP je sicer diagnostična, vendar pri nekaterih bolnikih pride do izboljšanja, predvsem pri tistih s predominantnim parkinsonizmom. Pri vseh bolnikih zato opravimo terapevtski poskus z levodopo (4). Ob tem moramo upoštevati, do so neželeni učinki pri bolnikih s PSP pogostejši kot pri bolnikih s PB, pogosto se pojavijo vidne halucinacije, redkeje diskinezije. Ostale terapevtske možnosti so predstavljene v Tabeli 1.

KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA

CBD je redka nevrodegenerativna bolezen, ki v glavnem vključuje možgansko skorjo in bazalne ganglije in se kaže z različnimi fenotipi. Prvi opisani primeri asimetričnega, akinetično-rigidnega nevrodegenerativnega sindroma s kortikalno disfunkcijo segajo v leto 1967 (19). Bolezen je bila na osnovi nevropatološkega izgleda sprva poimenovana »kortikodentatonigralna degeneracija z nevronalno akromazijo«. Naslednje opisane primere v literaturi najdemo šele čez dve desetletji. CBD se pogosto kaže z znaki kortikobazalnega sindroma (CBS), ki ni specifičen samo za CBD, ampak se lahko pojavi tudi pri drugih nevrodegenerativnih boleznih (na primer PSP, frontotemporalni demenci, Alzheimerjevi bolezni) (20). Kadar govorimo o klinični diagnozi, uporabljamo izraz kortikobazalni *sindrom*, o kortikobazalni *degeneraciji* pa govorimo po nevropatološki potrditvi.

Epidemiologija. Ocenjena letna incidenca znaša od 0,62 do 0,92 primera na 100.000 ljudi, prevalenca pa približno pet do sedem primerov na 100.000 ljudi (2). Natančna incidenca in prevalenca zaradi pomanjkanja validiranih in širše sprejetih diagnostičnih kriterijev ter klinične in nevropatološke heterogenosti bolezni nista znani (21). Običajno se pojavi med šesto in osmo dekada, moški in ženske obolevajo enako pogosto. Povprečno preživetje od postavitve diagnoze je šest do osem let. Najpogostejši vzrok smrti so zapleti disfagije (aspiracijska pljučnica, sepsa) (22).

Patologija. Morfološko gre za asimetrično atrofijo frontoparietalne možganske skorje (21, 23). Nevrodegeneracija z izgubo nevronov in gliozo je razširjena ter poleg možganske skorje zajema še bazalne ganglije, talamus, črno substanco, subtalamično in rdeče jedro (21). Histopatološko vidimo depozite 4-R predominantnega, hiperfosforiliziranega proteina tau v nevronih in nevrogliji, astrocitne plake in kortikobazalne vključke (24).

Klinične značilnosti. CBD se najpogosteje začne asimetrično v zgornji okončini in se tekom napredovanja bolezni razširi v vse štiri okončine. Okončina postane nespretna, kmalu ji sledi bradikinezija, rigidnost, frontalni sindrom, grob tremor, fokalni mioklonus, fenomen tuje roke in distonija vse do kontraktur (22). CBD se lahko kaže tudi simetrično, tako klinično kot radiološko, brez zgoraj opisanih tipičnih kliničnih znakov (25). Med *motornimi znaki* se najpogosteje pojavljajo rigidnost okončin, bradikinezija, posturalna nestabilnost, padci, nenormalna hoja (podobna parkinsonistični ali frontalna širokotirna), hiperrefleksija, aksialna rigidnost, tremor (iregularen in višjefrekventen kot pri PB), distonija okončin in mioklonus. *Motnje govora* se pojavijo pri 25 do 50 % bolnikov. Govorica je dizartrična, lahko hipokinetična in monotona, počasna. *Motnje bulbomotorike* se na začetku pojavljajo pri tretjini bolnikov, z napredovanjem bolezni pa pri dveh tretjinah. Gibi zrkla so počasni in sakadni, vendar manj prizadeti kot pri PSP. *Kortikalna disfunkcija* je karakteristična za CBD. Pri teh bolnikih najpogosteje vidimo kognitivni upad, vedenjske motnje (depresija, kompulzivno vedenje, agitiranost, iritabilnost, socialni umik, apatija), apraksijo, afazijo in fenomen tuje roke (26).

Diagnoza. Podobno kot pri PSP je diagnoza CBD klinična. Trenutno sprejeti kriteriji ločijo med petimi fenotipi (kortikobazalni sindrom ali klasična CBD, frontalna vedenjska varianta, sindrom posteriorne kortikalne atrofije, sindrom progresivne afazije in sindrom PSP). Od preiskav običajno opravimo MR možganov, ki pokaže asimetrično frontoparietalno atrofijo ter FDG-PET in enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT), kjer vidimo asimetričen hipometabolizem oziroma hipoperfuzijo (4).

Zdravljenje. Zdravljenje je simptomatsko in podporno ter zahteva multidisciplinaren pristop. Tudi pri bolnikih s CBD opravimo terapevtski poskus z levodopo (4). Ostale terapevtske možnosti so predstavljene v Tabeli 1.

MULTISISTEMSKA ATROFIJA

MSA je skupek treh kliničnih sindromov: olivopontocerebelarne atrofije (OPCA), striatonigralne degeneracije in sindroma Shy-Drager, ki so od leta 1969 združeni v entiteto MSA (27). Striatonigralna degeneracija je bila redefinirana kot MSA s predominantnim parkinsonizmom (MSA-P), OPCA pa kot MSA s predominantno cerebelarno ataksijo (MSA-C). Kadar je v ospredju avtonomna disfunkcija, se uporablja izraz sindrom Shy-Drager (28, 29).

Epidemiologija. Ocenjena prevalenca je približno 5 primerov na 100.000 oseb. Pojavi se običajno v šestem desetletju življenja in je približno enakomerno razporejena med spoloma (30). V nekaterih študijah so poročali o pogostejšem obolenju moških, kar lahko pripišemo zgodaj prepoznani erektilni disfunkciji. Povprečno preživetje po postavitvi diagnoze je od 6 do 9 let (4).

Patologija. Značilnost MSA je prisotnost citoplazmatskih vključkov, obogatenih z α -sinukleinom v oligodendrogliji in multisistemska nevrodegeneracija z izgubo nevronov in gliozo. Omenjene spremembe najdemo v putamnu, črni substanci, ponsu, spodnjem olivarnem jedru, malih možganih, interomediolateralnem strebričku prsnega in sakralnega dela hrbtenjače (27). Poleg tega pride do izgube kateholaminergičnih nevronov v C1 področju ventrolateralne podaljšane hrbtenjače (VLM) (31), opazimo pa lahko tudi degeneracijo mielina (32). Porazdelitev citoplazemskih vključkov in stopnja izgube nevronov v specifičnih področjih nevronalne osi določa klinično sliko oziroma podtip MSA.

Klinične značilnosti. Večina evropskih in ameriških raziskav kaže, da je parkinsonističen podtip MSA (MSA-P) pogostejši od cerebelarnega (4, 33). *Parkinsonističen podtip MSA* se običajno začne simetrično z znaki bradikinezije, rigidnosti in tremorjem. Za razliko od PB je tremor pri MSA-P iregularen, ima višjo frekvenco in nižjo amplitudo ter občasno vsebuje mioklonično komponento (34). Posturalna nestabilnost nastopi kasneje kot pri PSP. Govorica je spastično dizartrična ali disfonična. Disfagija se pojavi pri obeh podtipih zgodaj in v hujši obliki kot pri PB. Pri nekaterih bolnikih se razvije tudi stridor in apneja v spanju. Drugi značilni znaki, po katerih lahko ločimo MSA-P od PB, so še hiperrefleksija, ekstenzijski plantarni odgovor, distonija (4). Med tipi distonije se najpogosteje pojavljajo anterokolis, orofacialna diskinezija, ki občasno spominja na »risus sardonicus«, sindrom Pisa (distonija z lateralno fleksijo trupa, glave in vratu) in kamptokormija (huda anterofleksija hrbtenice) (35). Poleg distonije se lahko neodvisno od dopaminergične terapije pojavljata hemibalizem in horea (36).

Cerebelarni podtip MSA se kaže v osnovi kot ataksija hoje, okončin, ataktična, skandirana dizartrijska in cerebelarne motnje bulbomotorike (nistagmus, moteni gladki gibi zrkla s sakadami, hipometrične ali hipermetrične sakade) (35).

Obema podtipoma je skupna avtonomna disfunkcija. Najpogosteje se pojavljajo motnje mokrenja in ortostatska hipotenzija, pri veliki večini moških vodi do erektilne disfunkcije (33, 35). Približno dve tretjini bolnikov ima

REM motnje spanja z izgubo mišične atonije in živimi, grozečimi sanjami (37). Kognitivna funkcija ostane relativno dolgo dobro ohranjena (za razliko od PB in drugih oblik parkinsonizma), najverjetneje na račun manjše prizadetosti možganske skorje in nižje starosti ob pojavu bolezni. Običajno gre za zmanjšano besedno tekočnost, perseveracije in motnje izvršilnih funkcij ter slabše vidno-prostorsko zaznavanje, predvsem pri cerebelarnem podtipu (38). Pojavi se lahko tudi čustvena inkontinenca (4). Skoraj polovica bolnikov ima znake anksioznosti in depresije (39).

Diagnoza. Diagnostični kriteriji za postavitev diagnoze zajemajo sporadično obliko napredujoče bolezni z začetkom po 30. letu starosti, avtonomno disfunkcijo, slab odziv na levodopo ali znake cerebelarne okvare (29). MR možganov lahko prikaže atrofijo putamna, srednjega cerebelarnega pedunkla ali ponsa. FDG-PET lahko uporabimo pri bolnikih z znaki parkinsonizma brez cerebelarne ataksije za dokazovanje hipometabolizma v področju putamna, možganskega debla ali malih možganov. Kadar imajo bolniki cerebelarno ataksijo brez znakov parkinsonizma, lahko uporabimo SPECT ali PET za dokazovanje presinaptične dopaminergične denervacije v striatumu (40).

Zdravljenje. Zdravljenje je simptomatsko in multidisciplinarno ter med drugim zahteva tudi fizikalno, delovno in govorno terapijo. Čeprav so parkinsonistični motorični simptomi slabo odzivni na farmakološko zdravljenje, pride pri približno tretjini bolnikov do delnega izboljšanja. Za ataksijo in težave s hojo pri MSA-C ne poznamo učinkovitega farmakološkega zdravljenja (35). Pomembno je zdravljenje avtonomnih motenj, saj lahko le-te najbolj vplivajo na kakovost življenja. Bolniki s sekundarnimi zapleti stridorja si čez noč pomagajo z ventilacijo s pozitivnim tlakom (CPAP ali BiPAP). Ostale terapevtske možnosti so predstavljene v Tabeli 1.

DEMENCA Z LEWYJEVIMI TELESCI

DLB je čedalje bolj prepoznana oblika demence in za Alzheimerjevo druga najpogostejša neurodegenerativna demenca. Prvič je bila opisana leta 1976 (41). Zaradi težavnosti identificiranja Lewyjevih telesc pri rutinskem barvanju je bila bolezen v preteklosti pogosto spregledana, z razvojem novih imunohistokemičnih barvil pa je vedno bolj prepoznana.

Epidemiologija. DLB predstavlja od 4 do 30 % primerov demenc. Pogostost narašča s starostjo, s strmim porastom po 50. letu starosti. Prevalenca pri starejših od 65 let je približno 0,4 % (42). Moški obolevajo tudi do štirikrat pogosteje (43). Kognitivni upad neizprosno napreduje do smrti. Psihoteični in parkinsonistični simptomi s trajanjem bolezni napredujejo. Smrt običajno nastopi nekoliko prej kot pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, po približno sedmih do osmih letih (44).

Patologija. Lewyjeva telesca so okrogli, eozinofilni, intracitoplazmatski nevronalni vključki, ki so v večji meri sestavljeni iz fosforiliranega α -sinukleina. Najdemo jih v globokih slojih možganske skorje po celotnih možganih, predvsem v sprednjem frontalnem in temporalnem režnju, cingulatnem girusu in inzuli. Podobno kot pri PB jih lahko najdemo tudi v črni substanci in jedrih možganskega debla. Patologija DLB in demence v sklopu PB je podobna, Lewyjeva telesca se sčasoma pojavijo v možganski skorji pri bolnikih z demenco v sklopu PB (45).

Klinične značilnosti. Kriteriji za klinično diagnozo poleg zgodnjega pojava demence zahtevajo parkinsonizem, fluktuacije kognicije in pozornosti, vidne halucinacije in REM motnje spanja (46). *Demenca* pri DLB se običajno kaže z motnjami pozornosti, izvršilnih funkcij in vidno-prostorskih zaznav ter besedne tekočnosti, motnje spomina nastopijo kasneje. *Fluktuacije kognicije in stopnje pozornosti* se pojavljajo pri približno 60 do 80 % bolnikov. Epizode so lahko blage in omejene na določeno aktivnost ali tako obsežne, da posnemajo možgansko kap ali epileptični napad. Trajajo od nekaj sekund do nekaj dni, vmes se pojavljajo obdobja skoraj normalnega funkcioniranja (46). *Vidne halucinacije* se prav tako pojavijo zgodaj v poteku bolezni, o njih poročata približno dve tretjini bolnikov, kar je veliko pogosteje v primerjavi z AD. Opisi se med bolniki razlikujejo in zajemajo vse od dobro izoblikovanih predstav ljudi ali živali do abstraktnih videnj oblik ali barv. Nekateri imajo vpogled v halucinacije, na katere se odzovejo s strahom, indiferentno ali celo z užitkom (47). *REM motnje spanja* so parasomnije, kjer zaradi izgube atonije med spanjem pride do uprizarjanja sanj – od enostavne vokalizacije do kompleksnega vedenja, tudi nasilnega, kar lahko povzroči poškodbe. Pojavljajo se pri 85 % bolnikov; običajno zgodaj v poteku bolezni, lahko pa tudi do 20 let pred postavitvijo diagnoze. Motnje niso specifične za DLB in se pojavljajo tudi pri PB in drugih sinukleopatijah (48). Simptomi *parkinsonizma* (bradikinezija, rigidnost, težave s hojo) se pojavljajo pri približno 70 do 90 % bolnikov, so simetrični in milejši kot pri PB (49). Dodatni, pomožni znaki so občutljivost na nevroleptike (od parkinsonizma pa vse do malignega nevroleptičnega sindroma, neodvisno od odmerka), ponavljajoči se padci, sinkopa, avtonomna disfunkcija, hipersomnija, hiposmija, druge

vrste halucinacij, sistematizirane deluzije, apatija, anksioznost in depresija (46).

Diagnoza. Diagnoza je klinična. Po potrditvi demence moramo sprva izključiti reverzibilne ter druge vzroke demence. Pomagamo si s kognitivnimi testi (na primer Kratki preizkus spoznavnih sposobnosti, nevropsihološko testiranje), slikovno diagnostiko in laboratorijskimi preiskavami. MR možganov običajno pokaže difuzno možgansko atrofijo z relativno ohranjenim okcipitalnim in mezialnim temporalnim režnjem. SPECT pokaže okcipitalno hipoperfuzijo, FDG-PET pokaže podobno, vedno bolj pa je razpoznaven znak cingulatnega otočka (4). Scintigrafija miokarda lahko z visoko specifičnostjo in senzitivnostjo prikaže zmanjšano postganglijsko simpatično inervacijo miokarda (50).

Ločevanje med DLB in demenco v sklopu PB je arbitrarno. Pri DLB se pojavi demenca hkrati ali pred znaki parkinsonizma, medtem ko demenca pri PB nastopi kasneje v poteku bolezni. Po tako imenovanem »enoletnem pravilu«, govorimo o demenci v sklopu PB, kadar je parkinsonizem prisoten eno leto pred pojavom demence (51).

Zdravljenje. Zdravljenje je simptomatsko in usmerjeno proti specifičnim težavam. Zaradi neprenašanja zdravil so za bolnike pomembni nefarmakološki ukrepi, ki vključujejo prilagoditev življenjskega okolja, fizikalno in delovno terapijo ter uporabo medicinsko-tehničnih pripomočkov. Demenco zdravimo z inhibitorji acetilholinesteraze in memantinom, ki niso učinkoviti le za kognicijo, temveč naj bi pomagali pri fluktuacijah kognicije, psihotičnih in parkinsonističnih simptomih. Pri uporabi nevroleptikov moramo biti previdni zaradi možnosti razvoja hudih neželenih učinkov, tudi malignega nevroleptičnega sindroma. Če je antipsihotična terapija nujna, uporabimo v prvi liniji atipične antipsihotike v nizkih odmerkih. Izogibamo se uporabi benzodiazepinov (razen pri REM motnjah spanja). Zaradi antiholinergičnih učinkov se izogibamo tudi tricikličnim antidepresivom (51). Za parkinsonistične simptome opravimo terapevtski preizkus z levodopo (4).

Tabela 1: Možnosti simptomatskega zdravljenja atipičnih parkinsonističnih sindromov.

Simptom	Možnosti zdravljenja
Parkinsonizem/rigidnost	Levodopa (800 mg do 1200 mg dnevno razdeljeno v tri ali štiri odmerke za vsaj en mesec) Agonisti dopamina Amantadin
Distonija, blefarospazem	Toksin botulina
Spastičnost, kontrakture	Mišični relaksanti, na primer baklofen
Slinjenje	Antiholinergiki (skopolamin) Toksin botulina v parotidne, submandibularne žleze Kapljice 1 % atropina sublingvalno
Okularni simptomi	Zolpidem Umetne solze
Motnje mokrenja	Urospazmolitiki: oksibutinin, tolterodin
Demenca	Inhibitorji acetilholinesteraze (rivastigmin, donepezil) Memantin
Depresija, anksioznost	Triciklični antidepresivi Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina Zaviralci ponovnega privzema noradrenalina in serotonina
Mioklonus	Klonazepam Levetiracetam
Tremor	Propranolol Klonazepam Gabapentin Topiramat
Ortostatska hipotenzija	Fludrokortizon Droksidopa Midodrin Piridostigmin Kafein
REM motnje spanja	Klonazepam (0,25 do 1,5 mg) Melatonin (3 do 15 mg) Triciklični antidepresivi
Psihotični simptomi	Olanzapin Kvetiapin Ziprazidon Aripiprazol Paliperidon Risperidon Klozapin

ZAKLJUČEK

Atipični parkinsonistični sindromi so raznolika skupina bolezni, ki jih klinično redko prepoznamo. Nanje moramo pomisliti pri bolniku s parkinsonizmom in z neznačilnimi znaki. Zaradi hitrejšega napredovanja bolezni, slabšega odziva na zdravljenje in potrebe po multidisciplinarnem pristopu je prepoznavna teh bolnikov pomembna. Kljub znanstvenemu napredku je diagnoza še vedno primarno klinična, za zdaj še ne poznamo dovolj natančnega in specifičnega biomarkerja, s pomočjo katerega bi atipične parkinsonistične sindrome ločili od Parkinsonove bolezni in med seboj. Zdravljenje je simptomatsko, poleg farmakoloških pa zahteva tudi druge ukrepe, vključno s psihološko in socialno obravnavo bolnikov in svojcev.

LITERATURA

1. Robottom BJ, Weiner WJ, Shulman LM. »42«. International Neurology: A Clinical Approach. Blackwell Publishing Ltd. pp. 152–158.
2. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU: The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 61–9.
3. Jankovic J, Lang AE. Movement disorders: diagnosis and assessment. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in clinical practice*. 5th edition. Philadelphia, PA: Saunders; 2008.
4. McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(4 Movement Disorders):1117-42.
5. Lim J, Yue Z. Neuronal aggregates: formation, clearance, and spreading. *Dev Cell*. 2015; 32: 491–501.
6. Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of "heterogenous systemdegeneration." *Trans AmNeurol Assoc*. 1963;88:25-29.
7. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Mov Disord*. 2011;26(6):1083-95.
8. Winter Y, Spottke AE, Stamelou M, Cabanel N, Eggert K, Höglinger GU, et al. Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis*. 2011;8(6):438-46.
9. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW, Ksiazek-Reding H. Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(1):33-45.
10. Boeve BF. Progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S192-4.
11. Litvan I, Mangone CA, Mckee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):615-20.
12. Litvan I. Update on progressive supranuclear palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4(4):296-302.
13. Strowd RE, Cartwright MS, Okun MS, Haq I, Suddiqui MS. Pseudobulbar affect: prevalence and quality of life impact in movement disorders. *J Neurol*. 2010;257(8):1382Y1387.
14. Aldrich MS, Foster NL, White RF, Bluemlein L, Prokopowicz G. Sleep abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1989;25(6):577-81.
15. Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeurolImages: »Penguin« or »hummingbird« sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2009;72(17):e81.
16. Mishina M, Ishii K, Mitani K, Ohyama M, Yamazaki M, Ishiwata K, et al. Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(2):128-35.
17. Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J, et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol*. 1990;47(7):747-52.
18. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
19. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc*. 1967;92:23-6.
20. Ling H, O'sullivan SS, Holton JL, Ravesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010;133(Pt 7):2045-57.
21. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Brewer RP, Mirra SS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology*. 1997;48(4):959-69.
22. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(2):184-9.
23. Schofield EC, Caine D, Kril JJ, Cordato NJ, Halliday GM. Staging disease severity in movement disorder tauopathies: brain atrophy separates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2005;20(1):34-9.
24. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of rare diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(11):935-946.
25. Hassan A, Whitwell JL, Boeve BF, Jack CR Jr, Parisi JE, Dickson DW, et al. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):208-14.
26. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.
27. Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(1):4-24.
28. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Schlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):94-8.
29. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowaki JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6.
30. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015;372: 1375–6.
31. Benarroch EE. Brainstem in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(4-5):519-26.
32. Umoto M, Miwa H, Ando R, Kajimoto Y, Kondo T. White matter hyperintensities in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(1):17-20.
33. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604-12.
34. Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2008;23(8):1093-9.
35. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93-103.
36. Steiger MJ, Pires M, Scaravilli F, Quinn NP, Marsden CD. Hemiballism and chorea in a patient with parkinsonism due to a multisystem degeneration. *Mov Disord*. 1992;7(1):71-7.

37. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75(6):494-9.
38. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1390-6.
39. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selai C, Mathias C, et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(8):1077-81.
40. Perju-Dumbrava LD, Kovacs GG, Pirker S, Jellinger K, Hoffmann M, Asenbaum S, et al. Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(1):65-71.
41. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*. 1976;36(3):221-33.
42. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673-83.
43. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1396-402.
44. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(11):1935-41.
45. Zaccai J, Brayne C, Mckeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology*. 2008;70(13):1042-8.
46. Mckeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
47. Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*. 2006;129(Pt 3):729-35.
48. Paparrigopoulos TJ. REM sleep behaviour disorder: clinical profiles and pathophysiology. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):293-300.
49. Aarsland D, Ballard C, Mckeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(3):374-9.
50. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*. 2006;66(12):1850-4.
51. Mckeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*. 2002;180:144-7.

SARKOPENIJA IN HIPOVITAMINOZA PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Katja Karničnik, Gordana Horvat Pinterić, Timotej Petrijan, Marija Menih
Oddelek za nevrološke bolezni,
Univerzitetni klinični center, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izveček

Parkinsonova bolezen (PB) je progresivna nevrodegenerativna bolezen, ki se kaže tako z motoričnimi (bradikinezija, tremor, rigidnost, posturalna nestabilnost) kot tudi nemotoričnimi simptomi (psihiatrični simptomi, avtonomna disfunkcija, gastrointestinalni simptomi, senzorične motnje, motnje cirkadianega ritma). Med nemotoričnimi simptomi, na katere smo pogosto premalo pozorni, sta tudi izguba telesne teže in podhranjenost, ki močno vplivata na kakovost življenja bolnikov s PB. Izguba telesne teže pri teh bolnikih vodi v nestabilnost pri hoji, padce, zlome kosti, pogoste infekte in predvsem slabšo kakovost življenja. V začetni fazi bolezni pride do podhranjenosti predvsem na račun zmanjšane energijskega vnosa zaradi senzornih disfunkcij (vonj, okus), nevropsihiatričnih simptomov (depresija, kognitivne motnje) in gastrointestinalne disfunkcije. Ob napredovanju bolezni pa gre ob tremorju, rigidnosti in diskinezijah za stalno mišično aktivnost, kar povzroča večjo energijsko in beljakovinsko porabo. Pri bolnikih s PB se ne priporoča rutinsko povečan kalorični vnos, ampak se svetujeta redno opravljanje prehranskega in vitaminskega statusa ter sprotno prilagajanje prehranskega vnosa. Predvsem je potrebno biti pozoren na pravočasno nadomeščanje vitaminov D, B12 in folne kisline. Med pogostimi simptomi PB je tudi disfagija, ki se pojavlja v 9 do 77 %. V povprečju se pojavi pozno v poteku bolezni, včasih pa celo že ob prvih simptomih bolezni in pomembno vpliva na kakovost življenja.

Zaradi vpliva proteinov na absorpcijo levodope so bolnikom s PB do nedavnega svetovali znižan beljakovinski vnos. Posledica tega je bil pogost razvoj sarkopenije. V zadnjih letih se vedno bolj ugotavlja, da zmanjšan proteinski vnos pri bolnikih s PB sicer na krajši rok izboljša akutno simptomatiko, a na dolgi rok vodi v sarkopenijo in poslabšanje kakovosti življenja.

Ključne besede

Parkinsonova bolezen, prehranska obravnava, sarkopenija, hipovitaminoza, prehranski dodatki

1. Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je progresivna nevrodegenerativna bolezen, ki se kaže tako z motoričnimi (bradikinezija, tremor, rigidnost, posturalna nestabilnost) kot tudi nemotoričnimi simptomi (psihiatrični simptomi, avtonomna disfunkcija, gastrointestinalni simptomi, senzorične motnje, motnje cirkadianega ritma). Med nemotoričnimi simptomi, na katere smo pogosto premalo pozorni, sta tudi izguba telesne teže in podhranjenost, ki močno vplivata na kakovost življenja bolnikov s PB. Poleg tega lahko podhranjenost vpliva na hitrejše napredovanje bolezni, povečanje diskinezij, kognitivne motnje, ortostatsko hipotenzijo, kar vse skupaj vodi v nepokretnost in večjo smrtnost. Pri bolnikih s PB se začne izguba telesne teže že nekaj let pred postavitvijo diagnoze, sprva na račun izgube maščobe, ob začetku bolezni pa že na račun izgube mišične mase. Izguba telesne teže pri teh bolnikih vodi v nestabilnost pri hoji, padce, zlome kosti, pogoste infekte in predvsem slabšo kakovost življenja. Bolniki z nižjo telesno težo dobivajo v povprečju veliko višje odmerke levodope, preračunano na kilogram telesne teže, kar povzroča kognitivne motnje, diskinezije in ortostatsko hipotenzijo (1).

2. Prehranske zahteve bolnikov s PB

Pri bolnikih s PB na prehranske potrebe vplivajo predvsem tremor, rigidnost, diskinezije, disfagija, motnje voaha in upočasnjena peristaltika. Že v prvem letu od postavitve diagnoze ima po nekaterih študijah celo 92 % bolnikov tveganje za razvoj podhranjenosti, ki se na začetku kaže predvsem na račun izgube mišične mase, medtem ko indeks telesne mase ostaja stabilen (2). Glede na novejša raziskave lahko pri nevroloških bolnikih z individualizirano prehransko obravnavo, predvsem visoko beljakovinsko v kombinaciji s fizikalno terapijo vplivamo na boljšo rehabilitacijo bolnikov in zmanjšamo gibalno oviranost ter s tem dosežemo večjo samostojnost pri vsakodnevnih opravilih (3).

Dokazana je bila povezava med indeksom telesne mase (ITM) in aktivnostjo dopaminskega transporterja v vseh striatalnih regijah. Glede na te podatke imajo bolniki s PB in nižjim ITM manjšo gostoto nigrostriatalnega dopamina (1).

Izguba telesne teže in podhranjenost sta posledica negativnega energijskega ravnovesja, kar pomeni, da porabljen energija presega energijski vnos. Podhranjenost je pogosta težava pri vseh nevrodegenerativnih boleznih (PB, Alzheimerjeva demenca, amiotrofična lateralna skleroza, ...). Glede na znane informacije vnetni proces in disfunkcija mitohondrijev močno vplivata na razvoj nevrodegenerativnih bolezni, ti procesi pa lahko hkrati vplivajo tudi na energijsko neravnovesje. Izguba telesne teže in podhranjenost pri bolnikih s PB še ni povsem razjasnjena, predvideva se, da pride tako do zmanjšane energijske vnosa (prehranski vnos, prebava in absorpcija) kot tudi do večje energijske porabe (bazalni metabolizem, termični efekt hrane, fizična aktivnost, adaptivna termogeneza) (1).

V začetni fazi bolezni pride do podhranjenosti predvsem na račun zmanjšane energijske vnosa zaradi senzornih disfunkcij (vonj, okus), nevropsihiatričnih simptomov (depresija, kognitivne motnje) in gastrointestinalne disfunkcije. Ob napredovanju bolezni pa gre ob tremorju, rigidnosti in diskinezijah za stalno mišično aktivnost, kar povzroča večjo energijsko in beljakovinsko porabo (1). Pri bolnikih s PB se ne priporoča rutinsko povečan kalorični vnos, ampak se svetujeta redno opravljanje prehranskega in vitaminskega statusa ter sprotne prilagajanje prehranskega vnosa (4).

3. Proteinski vnos in sarkopenija

Sarkopenija predstavlja naraven proces staranja, označen s postopno in progresivno izgubo mišične mase, moči in vzdržljivosti. Najpogosteje se pojavlja pri starejši populaciji in predstavlja stanje, do katerega lahko privedejo različni vzroki. V vsakodnevni praksi jo lahko opredelimo kot primarno, katere vzrok je staranje samo in sekundarno, za katero je vzrok bolezen, neaktivnost ali nezadostna oz. neustrezna prehrana (5). Zaradi izgube mišične mase in moči se zmanjša mobilnost posameznika, poveča se tveganje za padce in s padci povezane zlome kosti. Poleg tega je izguba mišične mase povezana s splošnim upadom fizične zmogljivosti, kar vodi v presnovne motnje, kot so debelost, inzulinska odpornost in zmanjšanje kostne gostote (6). Mehanizmi izgube mišične mase in moči so številni in vključujejo zmanjšanje fizične aktivnosti, spremembe endokrine funkcije, kronične bolezni, vnetja, inzulinsko odpornost in prehranske deficite (7).

Leta 1975 je Mena s sodelavci prvi objavil raziskavo z različnim proteinskim vnosom pri bolnikih s PB. Ugotovil je, da nizek proteinski vnos vpliva na boljši klinični status in manjšo porabo levodope, a so bolnike spremljali le dva meseca (8).

Levodopa spada med velike aminokisljine (AK) in je strukturno zelo podobna aromatskim AK; L-fenilalaninu in L-tirozinu. Zaradi tega se je več kot 20 let predpostavljalo, da se levodopa v enterocitih kompetitivno absorbira preko istega transporterja kot AK, a transporter dolgo ni bil identificiran. Glavni enterocitni transporter za AK je B⁰AT1-ACE2. Camargo s sodelavci je leta 2014 ugotovil, da se levodopa ne absorbira preko tega transporterja. Dokazal je obstoj luminalnega enterocitnega transporterja b^{0,+}AT-rBAT, preko katerega se absorbira levodopa. Se pa preko transporterja za levodopo lahko absorbirajo tudi določene AK kar lahko vpliva na učinkovitost levodope (9), L-levcin lahko zniža absorbcijo levodope celo do 50 % (10).

Absorbcija levodope je močno odvisna od prehranskega vnosa. Kadar jo bolnik zaužije 30 minut po večjem obroku, se razpolovni čas levodope podaljša za dva- do trikrat, maksimalna plazemska koncentracija pa se zmanjša za 30 %. Dodajanje metoklopramida pred obrokom in levodopo lahko poveča maksimalno plazemsko koncentracijo levodope tudi do trikrat in do dvakrat poveča njeno biološko uporabnost. Vpliv se še poveča ob visokem beljakovinskem vnosu, kjer se privzem levodope v možgane lahko zmanjša tudi do trikrat, predvsem zaradi zmanjšane prehoda preko krvno-možganske bariere ob višjih plazemskih koncentracijah AK (10).

V zadnjih letih se vedno bolj ugotavlja, da zmanjšani proteinski vnos pri bolnikih s PB sicer na krajši rok izboljša akutno simptomatiko, a na dolgi rok vodi v sarkopenijo in poslabšanje kakovosti življenja. Leta 2015 je Cucca s sodelavci v svoji raziskavi dokazal, da visoko beljakovinski vnos v šestih mesecih ni vplival na povečano porabo levodope ali na poslabšanje klinične slike (11).

Virmani s sodelavci je leta 2016 objavil obsežno študijo, kjer so ugotovili, da je prevalenca interakcij med levodopo (PIL) in AK le 12,4 %. Povprečni čas od začetka motoričnih simptomov do razvoja PIL je bil 12,9 let, oziroma osem let po začetku terapije z levodopo. Bolniki z družinsko obliko bolezni ali zgodnjim začetkom so bili bolj izpostavljeni za razvoj PIL (10).

Glede na trenutno veljavne smernice se pri bolnikih s PB ne priporoča nižji beljakovinski vnos. Če so prisotne motorične fluktuacije, je smiselno prerazporediti proteinski vnos preko celega dneva in se izogibati uživanju proteinov hkrati z odmerkom levodope (4).

4. Disfagija

Disfagija je pogosti simptom PB in se pojavlja v 9–77 %. Lahko je prizadeta katera koli faza požiranja (oralna, faringealna ali ezofagealna). V povprečju se pojavi pozno v poteku bolezni, približno 130 mesecev po postavitvi diagnoze, včasih celo že ob prvih simptomih bolezni (1).

Pri vseh bolnikih s PB in prizadetostjo po lestivici Hoehn & Yahr III ali več ali ob anamnezi izgube telesne teže, nizkemu ITM, demenci ali anamnezi oteženega požiranja je treba opraviti testiranje za disfagijo. Testiranje je potrebno opraviti v ON-fazi. Kot presejalno testiranje se uporabljajo samo ocenjevalni vprašalniki ali test požiranja vode z meritvijo povprečnega volumna zaužite vode z enim požirkom. Pri vseh bolnikih s pozitivnim presejalnim testom, hitrim napredovanjem bolezni ali aspiracijskimi pljučnicami je treba dodatno opraviti še instrumentalne teste za disfagijo; najbolj priporočljivo je opraviti fibroendoskopijo (4).

Pri bolnikih s potrjeno disfagijo je treba najprej optimizirati antiparkinsonsko terapijo za izboljšanje motoričnih simptomov, svetuje se tudi nevrorehabilitacija (prilagoditev konsistence prehrane in velikosti posameznega vnosa, posturalni manevri, vaje požiranja). Elektrostimulacija, repetitivna transkranijska magnetna stimulacija ali video-asistirano učenje požiranja so za zdaj premalo raziskani, da bi se priporočali v rutinski klinični praksi (4).

5. Intermitentno stradanje

Intermitentno stradanje (IS) je opredeljeno kot vmesna časovna obdobja (16–48 ur) z zelo nizkim ali popolnoma brez energijskega vnosa. IS vpliva na aktivacijo adaptivnih celičnih signalnih poti, ki izboljšajo status mitohondrijev, popravljalne mehanizme DNA ter avtofagijo. Pozitiven vpliv ima predvsem na zmanjšanje inzulinske rezistence in dejavnikov tveganja za kardiovaskularna obolenja. S spremembo izločanja inzulina bi lahko vplivalo tudi na razvoj nevrodegenerativnih bolezni, vključno s PB (12). Ko je PB že razvita, IF poveča raven vnetja in akumulacijo ekscitabilnih aminokislin, s tem pospeši propadanje dopaminergičnih nevronov in poslabša simptomatiko PB (13).

6. Prehranski dodatki

Taghizadeh s sodelavci je leta 2017 objavil raziskavo o smiselnosti dodajanja omega-3 maščobnih kislin in vitamina E pri bolnikih s PB. Po 12 tednih terapije je prišlo do statistično značilno izboljšanega kliničnega stanja (glede na UPDRS), znižanja ravni visoko senzitivnega CRP, zvišanja celokupne antioksidativne kapacitete in koncentracije glutationa, znižanja ravni inzulina, zmanjšanja inzulinske rezistence in izboljšanja delovanja beta celic (14).

Acetil-L-karnitin dokazano zmanjšuje vnetni proces v možganih, apoptozo, astroglizo in oksidativni stres, s čimer bi lahko vplival na upočasnitev napredovanja PB in izboljšanje motoričnih simptomov. Študije v klinični uporabi za zdaj še niso bile objavljene (15).

7. Vitamini skupine B in homocistein

Če je še vedno nerazjasnjeno, ali hiperhomocisteinemija vpliva na pojavnost PB, pa je bil vpliv na napredovanje bolezni dokazan v številnih študijah. Levodopa vpliva na metabolni proces tvorbe homocisteina in zviša njegov nivo v krvi. Zvišan nivo homocisteina vpliva na napredovanje bolezni preko številnih procesov: oksidativnega stresa, nevrotoksičnosti, propadanja celic v substanci nigri, vplivanja na ekspresijo genov, pospeševanja agregacije proteinov in s tem povečanja tvorbe telesc Lewy, vpliva tudi na delovanje mitohondrijev in pospeši vnetne procese. Visoke vrednosti homocisteina vodijo v razvoj polinevropatije in povečano tveganje za venske tromboembolizme. Na znižanje ravni homocisteina lahko najlažje vplivamo z redno fizično dejavnostjo, ki lahko raven celo normalizira. S prehranskimi dodatki pa lahko na raven homocisteina vplivamo z dodajanjem vitamina B12 in folne kisline; glede na nekatere študije tudi z dodajanjem vitamina B6, vsi pa vplivajo na cikel tvorbe homocisteina (16).

8. Vitamin D

Nižje vrednosti vitamina D so povezane s povečanim tveganjem za razvoj PB, prav tako imajo bolniki s PB v povprečju nižje vrednosti vitamina D kot zdravi ljudje. Kljub povečanemu vnosu vitamina D s prehrano so vrednosti v krvi še vedno izrazito nižje, kot je priporočeno, zato je pri teh bolnikih vedno treba razmisliti o nadomeščanju s prehranskimi dodatki. Poleg tega zadostno zvišanje ravni vitamina D v krvi dokazano upočasni napredovanje bolezni. Zaradi nižjih vrednosti vitamina D imajo bolniki s PB tudi znižano mineralno kostno gostoto, zaradi česar so bolj ogroženi za razvoj osteoporoze in posledične zlome kosti (4).

9. Vpliv aerobne in anaerobne vadbe

Redna aerobna vadba v kombinaciji z vajami za moč izboljša klinično stanje v zgodnji in srednji fazi PB, vključno z motoričnimi fluktuacijami in metabolizmom. Glede na raziskavo Krumpolca in sodelavcev fizična dejavnost pri bolnikih s PB ne vpliva na mišično maso, izboljšanje moči, mitohondrije, velikost mišičnih vlaken in regeneracijo. Vpliva pa na izboljšanje na lestvici UPDRS, zmanjšanje bradikinezije, izboljšanje ravnotežja in hitrosti hoje ter metabolizem glukoze (17).

Redna fizična dejavnost vsaj eno leto vpliva tudi na povečanje volumna hipokampusov, kar izboljša kognitivni status, motorične funkcije, metabolne procese in bolnikovo samooceno fizične aktivnosti (18).

10. Praktičen pristop k prehranski obravnavi

Zaradi vseh zgoraj opisanih vplivov prehranskega statusa na napredovanje PB in na kakovost življenja teh bolnikov je vsaj enkrat letno priporočljiva razširjena prehranska obravnava ter redno spremljanje telesne teže. Vsaj enkrat letno je treba kontrolirati raven vitamina D, vitamina B12 in folne kisline ter jih pravi čas začeti nadomeščati. Kljub vedno večjemu poudarku o vplivu oksidativnega stresa na nevrodegenerativne bolezni za zdaj ni zadostnih dokazov o smiselnosti rutinskega nadomeščanja vitaminov C, E, karotenoidov in koencima Q10 (4).

Pri več kot 80 % bolnikov s PB se med napredovanjem bolezni razvije disfagija. Rizični dejavniki za razvoj disfagije so: Hoehn & Yahr III ali več, izguba telesne teže, ITM < 20kg/m², prekomerno slinjenje in demenca. Pri teh bolnikih je treba opraviti presejalne teste za disfagijo. Prvi korak v testiranju so lahko samo-ocenjevalni vprašalniki, kot sta SDQ (The Swallowing Disturbance Questionnaire) in MDT-PD (The Munich Dysphagia test – Parkinson's disease), ki pa žal nista prevedena v slovenščino. Senzitivnost teh testov je 81-%, specifičnost pa 82-% in 71-%. Naslednji uporaben test je test požiranja vode z meritvijo povprečnega volumna zaužite vode z enim požirkom. Pri vseh bolnikih s pozitivnim presejalnim testom je treba opraviti še instrumentalne teste za disfagijo. Najbolj priporočljiva je fibroendoskopija (4).

Zaradi vpliva proteinov na absorpcijo in prehajanje levodope čez krvno-možgansko bariero, se vsem bolnikom svetuje prerazporeditev proteinskega vnosa tekom celega dneva, zdravila naj zaužijejo minimalno 30 minut pred obrokom. Pri bolnikih na črpalki z duodopo je prav tako priporočljivo razporediti proteinski vnos preko celega dneva. Priporočljiv dnevni vnos proteinov za bolnike s PB je 0,8–1,0 g/kg telesne teže (4).

Zaključek

Bolniki s PB so visoko ogroženi za razvoj podhranjenosti in sarkopenije, zato je potrebno redno spremljanje prehranskega statusa in pravočasno nadomeščanje kaloričnega ter beljakovinskega vnosa in vitaminov. Še vedno so v fazi raziskovanja številni prehranski dodatki, ki bi lahko vplivali na razvoj in upočasnitev napredovanja bolezni, a zaradi pomanjkanja dokazov za zdaj rutinsko dodajanje prehranskih dodatkov pred klinično ali laboratorijsko ugotovljenemu pomanjkanju ni priporočljivo.

Literatura

1. Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, Wang L, et al. Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Front Aging Neurosci.* 2018;19:10:1.
2. Lindskov S, Sjöberg K, Hagell P, Westergren A. Weight stability in Parkinson's disease. *Nutr Neurosci.* 2016;19(1):11-20.
3. Ha L, Hauge T, Iversen PO. Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital. *BMC Geriatr.* 2010;10:75.
4. Burgos R, Breton I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition.* 2017;1-43.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
6. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(8):717-23.

7. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
8. Mena I, Cotzias GC. Protein Intake and Treatment of Parkinson's Disease with Levodopa. *N Engl J Med.* 1975;292:181-4.
9. Camargo SMR, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, Ramadan T, Huggel K, Singer D, et al. The Molecular Mechanism of Intestinal Levodopa Absorption and Its Possible Implications for the Treatment of Parkinson's Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2014;351(1):114-23.
10. Wang L, Xiong N, Huang J, Guo S, Liu L, Han C, et al. Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;28(9):206.
11. Cucca A, Mazzucco S, Bursomanno A, Antonutti L, Di Girolamo FG, Pizzolato G, et al. Amino acid supplementation in l-dopa treated Parkinson's disease patients. *Clin Nutr.* 2015;34(6):1189-94.
12. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58.
13. Tatulli G, Mitro N, Cannata SM, Audano M, Caruso D, D'Arcangelo G, et al. Intermittent Fasting Applied in Combination with Rotenone Treatment Exacerbates Dopamine Neurons Degeneration in Mice. *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12:4.
14. Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, Kakhaki RD, Bahmani F, Abolhassani J, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Int.* 2017;108:183-9.
15. Afshin-Majd S, Bashiri K, Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Sedaghat R, Roghani M. Acetyl-l-carnitine protects dopaminergic nigrostriatal pathway in 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in the rat. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1-9.
16. Doherty GH. Homocysteine and Parkinson's Disease: A Complex Relationship. *J Neurol Disord.* 2013;1:107.
17. Krumpolec P, Vallova S, Slobodova L, Tirpakova V, Vajda M, Schon M, et al. Aerobic-Strength Exercise Improves Metabolism and Clinical State in Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol.* 2017;8:698.
18. Ukropec J, Krumpolec P, Slobodova L, Tripkaova V, Vajda M, Heckova E, et al. Effects of endurance-strength training on motor functions, cognition and glucose metabolism in patients with parkinson's disease. *Alzheimers & Dementia* 2017;13(7):612.

POMEN REHABILITACIJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Tadeja Hernja Rumpf

Inštitut za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izveček

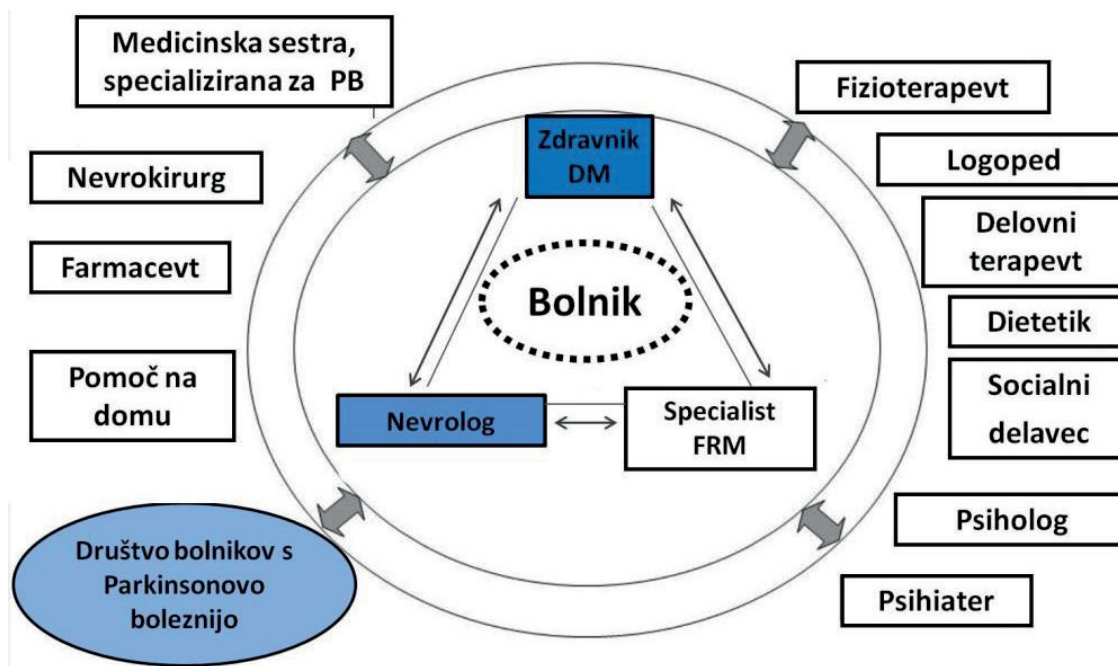
Parkinsonova bolezen je kronična neurodegenerativna bolezen, pri kateri propadajo nevroni v kompaktnem delu črne substance, ki proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Na voljo je vedno več dokazov, da so izidi zdravljenja pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo boljši pri dobro organizirani rehabilitaciji. Vse bolj se poudarja celostna obravnava bolnikov. Prispevek opisuje sistematične preglede in meta-analize, objavljene v zadnjem desetletju kot tudi podatke iz randomiziranih in nerandomiziranih raziskav v rehabilitaciji bolnikov s Parkinsonovo boleznijo.

Ključne besede

Parkinsonova bolezen, nefarmakološko zdravljenje, rehabilitacija

1. UVOD

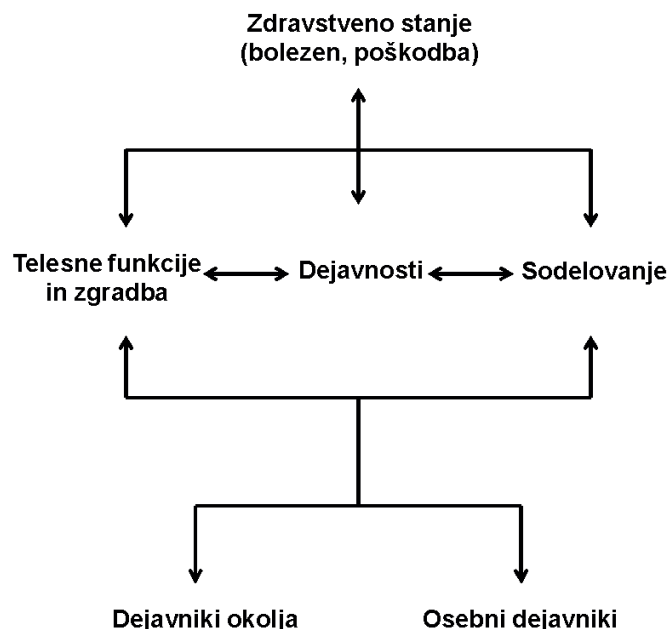
Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, počasi napredujoča neurodegenerativna bolezen, kjer je za boljšo kakovost bolnika in skrbnikovega življenja ključnega pomena multidisciplinarna obravnava bolnika, kar je načelo bio-psiho-socialnega modela. Bolnike s PB naj bi obravnaval specializirani multidisciplinarni tim posebej usposobljenih zdravstvenih strokovnjakov. To so nevrolog, medicinska sestra, specializirana za PB, specialist družinske medicine, specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine, fizioterapevt, delovni terapevt, logoped, socialni delavec, psiholog, psihiater, nevrokirurg, gastroenterolog in dietetik (Slika 1) (1-7).



Slika 1: Model celostne obravnave bolnika s Parkinsonovo boleznijo (6).

Legenda: zdravnik DM – zdravnik družinske medicine; specialist FRM – specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine; PB – Parkinsonova bolezen

Teoretično osnovo za načrtovanje rehabilitacije predstavlja Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja (MKF) (8, 9), ki omogoča načrtovanje učinkovitega, interdisciplinarnega, z dokazi podprtega programa rehabilitacije. Izid in uspeh rehabilitacije sta odvisna od mnogih dejavnikov, ki jih po MKF razdelimo na telesne funkcije, telesne zgradbe, dejavnosti in sodelovanje ter osebne in okoljske dejavnike (Slika 2).



Slika 2: Osnovna shema Mednarodne klasifikacije funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja (8).

2. REHABILITACIJA BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Pri rehabilitacijski oskrbi bolnika s PB je pomembno ugotoviti težave pri bolnikovem funkcioniranju in oceniti njihovo resnost, načrtovanje zdravljenja oziroma rehabilitacijske obravnave glede na zastavljene cilje, ukrepanje in ocenjevanje učinkovitosti izvedenih ukrepov. Rehabilitacijski cilj je vzdrževanje najvišje stopnje bolnikovega funkcioniranja in krepitev zdravja ter pomoč bolniku in njegovim svojcem pri soočanju z zmanjšano zmožnostjo ob bolezenskem procesu (Tabela 1) (6, 7, 10).

Tabela 1: Rehabilitacijski cilji glede na napredovanje Parkinsonove bolezni.

ČAS →		
Hoehn in Yahr 1	Hoehn in Yahr 2-4	Hoehn in Yahr 5
FIZIOTERAPEVTSKI CILJI	DODATNI CILJI	DODATNI CILJI
Samopomoč	Ohranjati oziroma izboljšati aktivnosti, kot so: <ul style="list-style-type: none"> • transfer • ravnotežje • ročne aktivnosti • hoja 	Ohranjati vitalne funkcije
Preprečevanje strahu pred padci in gibanjem		Preventiva pred preležaninami
Preprečevanje neaktivnosti		Preventiva pred kontrakturami
Izboljšati fizično kondicijo		Pomoč skrbniku
Zmanjšati bolečino		
Odložiti pojav omejitev aktivnosti		

Telesne funkcije in zgradbe

Telesna vadba ima nevroprotektivni učinek in zmanjša tveganje za nastanek PB (11). Mehanizem nevroprotektivnega učinka še ni popolnoma znan. Povišane vrednosti urične kisline v krvni plazmi pri težji intenziteti vaj bi lahko imele vlogo pri zmanjšanju tveganja za nastanek PB in upočasnile napredovanje le-te (12, 13).

Bolniki s PB imajo zmanjšano mišično moč, kar vpliva na zmanjšano hitrost hoje (14, 15), posturalno nestabilnost (15) in povečuje tveganje za padce (16). V nedavno objavljeni raziskavi so ugotovili, da progresivne vaje proti uporu izboljšajo mišično moč in vztrajnost ter hkrati izboljšajo parametre hoje, kot so dolžina koraka, hitrost hoje, ritmičnost in koordinacija (17). Klinične smernice za fizikalno terapijo prav tako vključujejo vaje proti uporu (6).

Bolniki s PB so v fleksijskem položaju, kar povzroči prikrajšave v flektornih mišicah kolka in kolena ter pektoralnih mišicah. Pogosto je omejena gibljivost v trupu in vratu, predvsem ekstenzija in rotacija (17). Z izboljšanjem obsega gibljivosti lahko izboljšamo funkcionalni doseg in hojo (18). Raziskave so potrdile, da vadba na tekočem traku izboljša hitrost hoje in dolžino koraka (17, 18). Schulman in sod. (19) so primerjali trimesečno visoko intenzivno vadbo na tekočem traku z nizko intenzivno vadbo na tekočem traku v kombinaciji z razteznimi vajami in vajami proti uporu. Ugotovili so podoben učinek na izboljšanje hitrosti hoje, vendar izboljšanje ni bilo statistično značilno.

Za bolnike s PB so značilne motnje ravnotežja in visoko tveganje za padce (17, 20, 21). V randomiziranih kontroliranih raziskavah so ugotovili, da same vaje za ravnotežje ali v kombinaciji z vajami za mišično moč, izboljšanje gibljivosti in hoje zmanjšajo število padcev (22), izboljšajo kontrolo ravnotežja, funkcijske sposobnosti, prisotnih je manj zamrznitev med hojo (18, 23). Prav tako je znano, da vadba taj či izboljša ravnotežje in kakovost življenja (17, 24, 25).

Pri bolnikih s PB je moteno motorično učenje oz. je upočasnen celoten proces učenja. Vidne, slušne in proprioceptivne spodbude izboljšajo vzorec hoje (26, 27). Pomembno je tudi vključevanje nadomestnih gibalnih strategij, t. j. kognitivnih aktivnosti, kot so načrtovanje, miselna vadba posameznih zaporedij gibanja, zavestna pozornost za vzdrževanje ravnotežja med gibanjem (28).

Nemotorične težave bolj prizadenejo kakovost življenja kot motorične težave (29). Aerobne vaje izboljšajo izvršilne funkcije, zmanjšajo s starostjo povezane kognitivne težave in izboljšajo kakovost spanja tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih s PB (30, 31). Z aerobnimi vajami se zmanjša tudi pojavnost sekundarnih okvar, kot so osteoporoza in kardiovaskularna obolenja (32). Od 35 do 86 % bolnikov s PB ima bolečine. Priporočajo se splošne smernice zdravljenja bolečine in zdravljenje z zdravili, specifičnimi za PB (6).

Pri bolnikih s PB je pogosto prisotna dizartrija in hipofonija. Uporaba pravih metod in tehnik logopedskega dela ima učinkovit vpliv na vzdrževanje govorno-jezikovnih sposobnosti, s čimer se pogosto zmanjšuje pogosta socialna osamljenost (17, 33).

Dejavnosti in sodelovanja

V primerjavi z bolniki, ki prejemajo le zdravila, bolniki s PB, ki so ob zdravljenju z zdravili deležni še rehabilitacije, pridobijo pri gibanju, hitrosti hoje, pri izvajanju vsakodnevnih aktivnostih in kakovosti življenja (17, 34).

Motorične težave ovirajo izvajanje osnovnih dnevnih aktivnosti. Z uporabo različnih tehnik spodbud bolnikom omogočimo hitrejšo in bolj tekočo uporabo rok (33). Kognitivne motnje vplivajo na izvajanje širših dnevnih aktivnosti, kot so priprava obroka, upravljanje financ, uživanje zdravil v ustreznem odmerku ob ustrezni uri, delo v službi. Vedenjsko- kognitivne tehnike in motivacijski pristop lahko izboljšajo kakovost življenja (17, 33).

Ohranjanje sposobnosti za vožnjo avtomobila pozitivno vpliva tako na posameznika kot na družbo, saj prispeva k večji socialni aktivnosti in zmanjšuje odvisnost od zdravstvenih in socialnih služb, hkrati pa predstavlja veliko tveganje. Uc in sodelavci (35) so ugotovili, da bolniki s PB blažje do zmerne stopnje potrebujejo več časa za prevoženo pot, delajo nepravilne zavoje in se hitreje izgubijo v primerjavi z zdravo populacijo. Več težav imajo tudi pri prepoznavi prometnih znakov in specifičnih označb (36). Bolnike s PB je smiselno napotiti na pregled v ambulanto za voznike s posebnimi potrebami (37).

Dejavniki okolja

Zdravila, namenjena bolnikom s PB so nedvomno ključnega pomena za izboljšanje njihovega zdravja in počutja. Levodopa ostaja še naprej najučinkovitejše zdravilo za zdravljenje PB (6, 38). Pomembno je dobro poznavanje v njihajoči fazi bolezni, »vklp« in »izklop«, kar lahko izboljša učinkovitost rehabilitacijske obravnave ter zmanjša nerealna pričakovanja (6).

Medicinski pripomočki bolnikom s PB olajšajo določene težave pri obvladovanju dnevnih dejavnosti. Ni priporočil glede najučinkovitejšega medicinskega pripomočka za izboljšanje hoje in varnosti pri hoji. Kegelmeyer in sodelavci (39) so v raziskavi ugotovili, da ima največji vpliv hodulja na kolesih.

3. PROGRAM REHABILITACIJE

Rehabilitacijska obravnava bolnikov s PB naj se začne čim prej po postavitvi diagnoze. Rehabilitacijski postopki naj bi bili zagotovljeni v bolnišnici, rehabilitacijskih centrih, na bolnikovem domu in v ambulantnih rehabilitacijskih službah. Rehabilitacijski tim naj bi uporabil standardizirane veljavne merske instrumente za oceno telesnih funkcij in zgradbe, dejavnosti in sodelovanja (6). V klinični praksi in raziskavah najpogosteje uporabljajo Združeno ocenjevalno lestvico za Parkinsonovo bolezen (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Uporablja se tako celotna lestvica kot tudi njeni posamezni deli (6). Namenjena je predvsem ocenjevanju bolnikove zmanjšane zmoglosti zaradi PB, oceni stopnje obolenja in vrednotenju učinkovitosti delovanja zdravil. Celotna lestvica in njeni posamezni deli so zanesljivi in veljavni (6, 40). Lestvica je petstopenjska (0–normalno, 4–hudo). V klinični praksi pogosto uporabljamo lestvico Hoehn in Yahr, s katero ocenjujemo napredovanje bolezni (6). Intenzivnost in trajanje rehabilitacijskih programov naj bi bila individualno zasnovana glede na bolnikove potrebe, sposobnosti in zmogljivosti. Priporočljiva sta večja intenzivnost (minimalno tri obravnave tedensko s trajanjem 30 do 60 minut) in daljše trajanje rehabilitacije (vsaj štiri do šest tednov). V terapevtskih programih na domu je bila dokazana podobna učinkovitost za izboljšanje bolnikovega funkcionalnega stanja (17, 41).

Pomembna je vključitev svojcev v proces rehabilitacije, saj ima to pogosto pozitiven vpliv na bolnikovo funkcioniranje in kvaliteto njihovega življenja (6). Pri celostni obravnavi bolnika ima pri nas pomembno vlogo tudi Trepetlika – društvo bolnikov s PB in drugimi ekstrapiramidnimi motnjami. Društvo je tudi član Evropskega združenja za Parkinsonovo bolezen (angl. European Parkinson's Disease Association, EPDA). Društvo organizira učne delavnice, kjer se bolniki seznanjajo s svojo boleznijo, z različnimi metodami zdravljenja, se učijo premagovati vsakodnevne ovire in krepijo samozavest.

4. ALI MOTNJE SPOZNAVNIH (KOGNITIVNIH) SPOSOBNOSTI VPLIVAJO NA IZID REHABILITACIJE PRI BOLNIKI S PB?

Upad spoznavnih sposobnosti pri PB nastane zaradi motnje v delovanju sprednjega možganskega režnja, posebej dorzolateralnega področja, ki ima za posledico slabšanje izvršilnih funkcij (inicijacija, selekcija, planiranje, programiranje, pozornost) in delovnega spomina. Mišljenje je upočasnjeno, prisoten je upad usmerjene aktivne pozornosti. Slabše je učenje novih spretnosti. Pogosto se pojavijo tudi motnje pri vidno-prostorski koordinaciji (43).

Na IFRM UKC Maribor smo želeli ugotoviti vpliv spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti na izid rehabilitacije pri bolnikih s PB. Od decembra 2012 do decembra 2017 je v raziskavi sodelovalo 70 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let (SD = 7,28), delež moških bolnikov je bil 57,1 %, delež ženskih pa 42,9 %. Za oceno kognitivnega funkcioniranja smo uporabili test Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, KPSS (ang. Mini Mental State Examination) in Montrealsko lestvico spoznavnih sposobnosti (ang. Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Primarni cilj tovrstnih presejalnih testov je ločiti osebe, pri katerih je upad kognitivnih funkcij že prisoten (< 26 točk), od oseb, pri katerih upada ni. Ugotovili smo, da 29 bolnikov od 70 (41,4 %) ni imelo upada spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti, 41 bolnikov (58,6 %) pa je glede na dosežke na KPSS in MoCA imelo upad spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti. Dosežki na KPSS in MoCA so bili pri starejših bolnikih nižji v primerjavi z mlajšimi bolniki, stopnja korelacije med dosežki na MoCA in starostjo ter med dosežki na KPSS in starostjo je negativna (ρ (Rho) = $-0,63$) in dosega nivo statistične pomembnosti ($p < 0,001$).

Tabela 2: Dosežki na kognitivnih testih ob sprejemu.

	KPSS	MoCA	Z (p)
Brez BKM (N = 29)	28 (28; 29)	28 (28; 29)	-0,378 (0,705)
BKM (N = 41)	25 (24; 26)	23 (22; 24)	-2,97 (0,003)

Legenda: Z – vrednosti Wilcoxonovega testa rangov; p – stopnja statistične pomembnosti; BKM – blaga kognitivna motnja

Učinkovitost v dosežkih na kognitivnem presejalnem preizkusu MoCA in KPSS pri bolnikih s PB je medsebojno primerljiva pri bolnikih brez upada spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti. Pri bolnikih z upadom spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti pa je razlika v dosežkih na uporabljenih testih (KPSS in MoCA) pomembna (Tabela 2). Na testu MoCA, ki vključuje več nalog prefrontalnega predela možganov, bolniki dosežajo pomembno nižje rezultate. To se sklada tudi z dosedanjimi raziskavami (44).

Rehabilitacija je trajala pet tednov (tri obravnave tedensko s trajanjem 60 minut). Ob sprejemu in ob odpustu smo bolnike ocenili z naslednjimi testi: Enotna lestvica za Parkinsonovo bolezen – motorični del (ang. Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS III), z lestvico Hoehn in Yahr, z lestvico funkcijske neodvisnosti (ang. Functional Independence Measure, FIM), časovno merjeni test vstani in pojdi (ang. Timed Up and Go Test – TUG) in Bergovo lestvico za oceno ravnotežja (ang. Berg Balance Scale, BBS).

Povprečna ocena UPDRS III je bila ob sprejemu pri bolnikih brez upada spoznavnih sposobnosti 19 točk (IQ1–IQ3 = 19,0–19,5), ob odpustu pa 17 točk (IQ1–IQ3 = 16,0–17,0). Na podlagi lestvice UPDRS III je prišlo pri bolnikih brez upada spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti (brez BKM) do statistično značilnega izboljšanja stanja ($p < 0,001$). Povprečna ocena UPDRS III pri bolnikih z upadom spoznavnih sposobnosti (blaga kognitivna motnja, BKM) je bila 22 točk, ob odpustu pa 20 točk. Glede na oceno ob sprejemu je razlika prav tako statistično značilna. Ob odpustu je pri vseh drugih testih (TUG, BBS, FIM) prišlo do statistično značilnega izboljšanja stanja tako pri bolnikih brez upada spoznavnih sposobnosti kot pri bolnikih z upadom spoznavnih sposobnosti ($p < 0,001$) (Tabeli 3 in 4; Grafi 1–4).

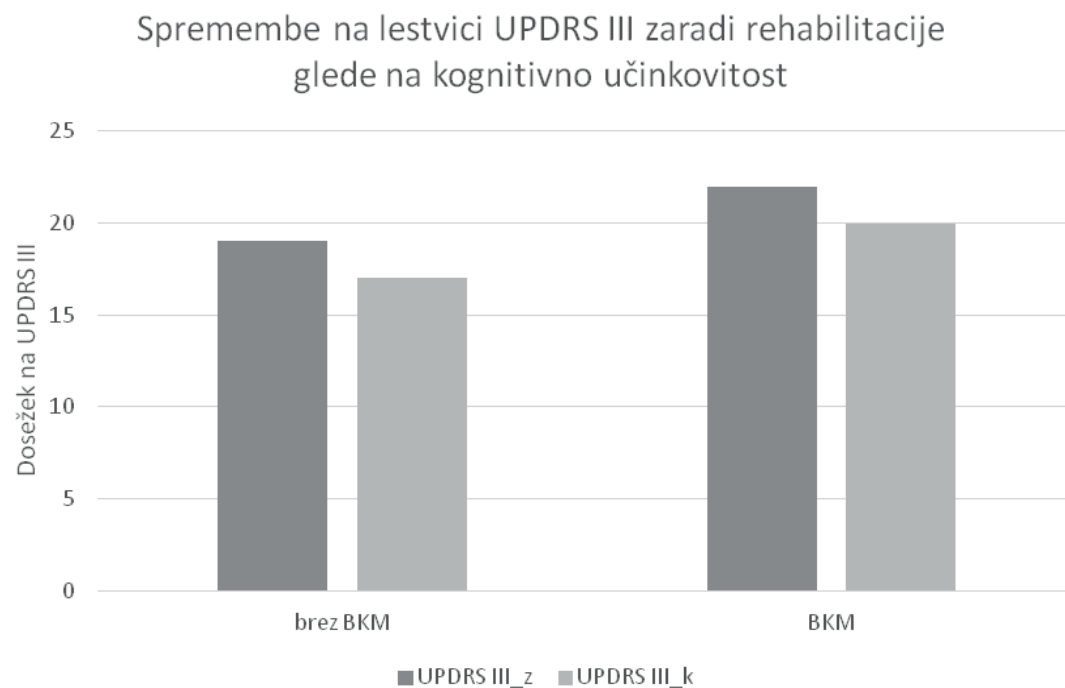
Tabela 3: Spremembe v dosežkih testov ob sprejemu in odpustu pri bolnikih brez upada spoznavnih sposobnosti.

Brez BKM			
	Sprejem	Odpust	
	Me (Q1, Q3)	Me (Q1, Q3)	Z (p)
UPDRS III	19,0 (19,0; 19,5)	17,0 (16,0; 17,0)	-4,87 (< 0,001)
TUG	10,0 (9,0; 10,0)	9,0 (8,0; 9,0)	-4,87 (< 0,001)
BBS	51,0 (50,0; 51,5)	53,0 (52,0; 53,0)	-4,78 (< 0,001)
FIM	78,0 (76,0; 81,5)	81,0 (79,0; 83,0)	-4,73 (< 0,001)

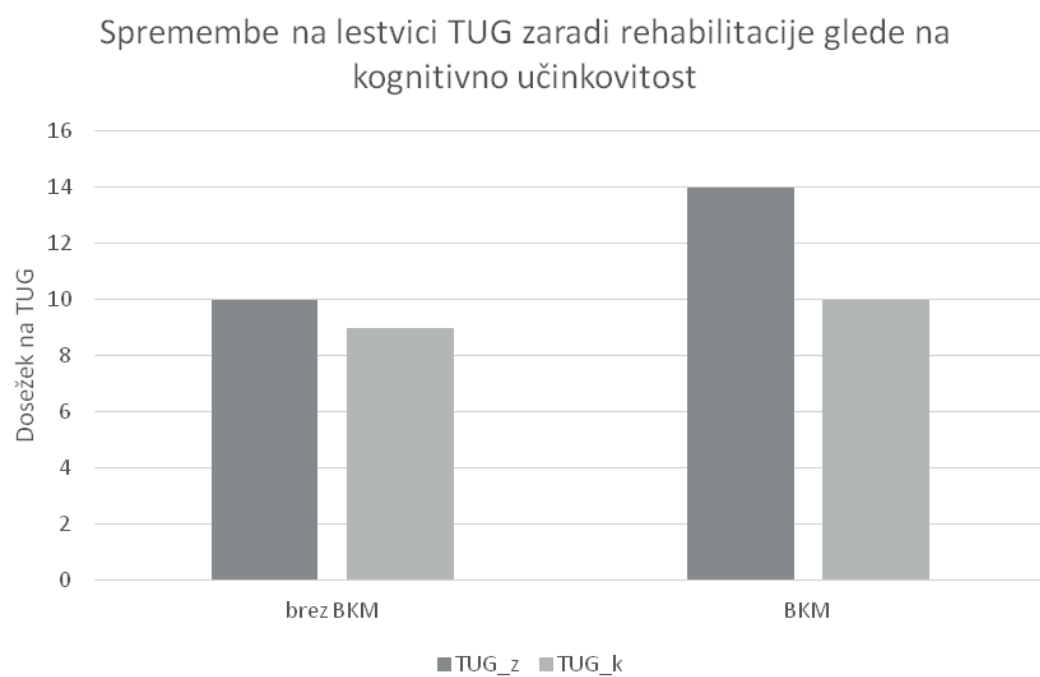
Tabela 4: Spremembe v dosežkih testov ob sprejemu in odpustu pri bolnikih z upadom spoznavnih sposobnosti.

BKM			
	Sprejem	Odpust	
	Me (Q1, Q3)	Me (Q1, Q3)	Z (p)
UPDRS III	22,0 (22,0; 23,0)	20,0 (19,0; 20,0)	-5,71 (< 0,001)
TUG	14,0 (13,5; 15,0)	10,0 (10,0; 10,5)	-5,107 (< 0,001)
BBS	48,0 (48,0; 49,0)	52,0 (51,0; 52,0)	-5,627 (< 0,001)
FIM	77,0 (76,0 ;78,0)	80,0 (79,0; 81,0)	-5,634 (< 0,001)

Legenda: BKM – blaga kognitivna motnja; Me – mediana; Q1 – kvartil 1; Q3 – kvartil 3; p – stopnja statistične pomembnosti

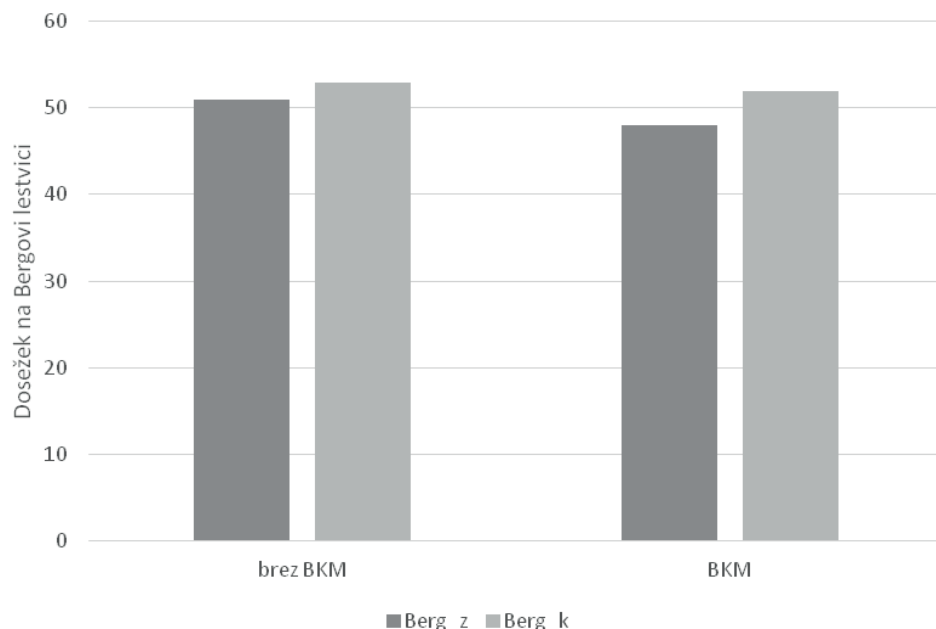


Graf 1: Spremembe na lestvici UPDRS III zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost.



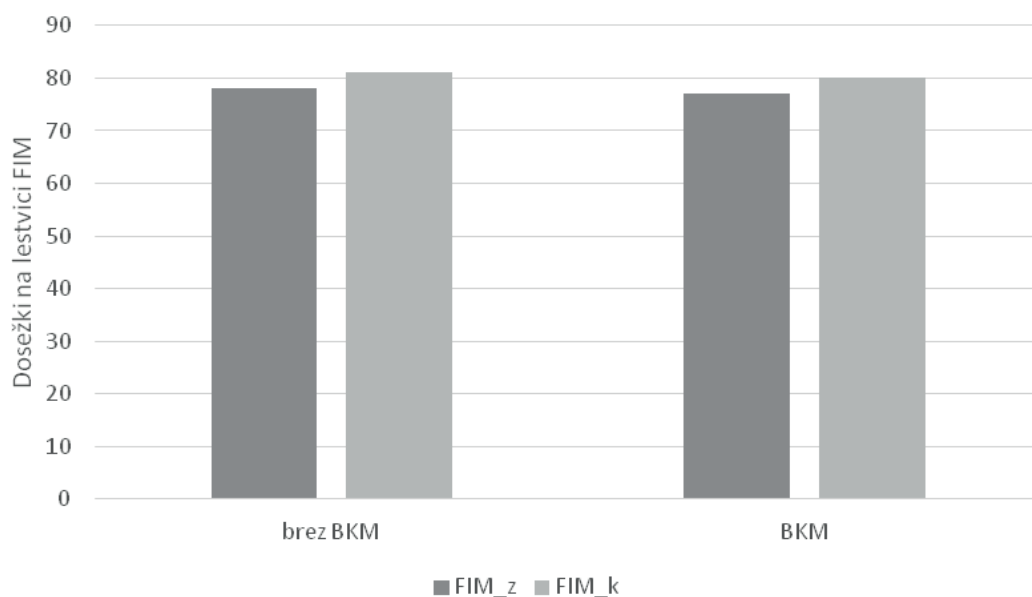
Graf 2: Spremembe na lestvici TUG zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost.

Spremembe na Bergovi lestvici zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost



Graf 3: Spremembe na Bergovi lestvici zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost.

Spremembe na lestvici FIM zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost



Graf 4: Spremembe na lestvici FIM zaradi rehabilitacije glede na kognitivno učinkovitost.

Pri bolnikih brez upada spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti (brez BKM) in tistimi z upadom (BKM) prihaja do statistično pomembnih razlik v dosežkih. Izjema je le pri oceni FIM ob odpustu, kjer razlika ni statistično značilna (Tabela 5).

Tabela 5: Primerjava v dosežkih testov pri bolnikih brez upada spoznavnih sposobnosti in bolniki z upadom.

	Brez BKM (N = 29)	BKM (N = 41)	U (p)
	Me (Q1, Q3)	Me (Q1, Q3)	
H&Y	2,0 (2,0; 2,0)	3,0 (3,0; 3,0)	61,5 (< 0,001)
UPDRS III – sprejem	19,0 (19,0; 19,5)	22,0 (22,0; 23,0)	2,0 (< 0,001)
UPDRS III – odpust	17,0 (16,0; 17,0)	20,0 (19,0; 20,0)	0,0 (< 0,001)
TUG – sprejem	10,0 (9,0; 10,0)	14,0 (13,5; 15,0)	0,0 (< 0,001)
TUG – odpust	9,0 (8,0; 9,0)	10,0 (10,0; 10,5)	76,5 (< 0,001)
Berg – sprejem	51,0 (50,0; 51,5)	48,0 (48,0; 49,0)	15,0 (< 0,001)
Berg – odpust	53,0 (52,0; 53,0)	52,0 (51,0; 52,0)	213,0 (< 0,001)
FIM – sprejem	78,0 (76,0; 81,5)	77,0 (76,0; 78,0)	421,5 (0,037)
FIM – odpust	81,0 (79,0; 83,0)	80,0 (79,0; 81,0)	464,5 (0,113)

Legenda: BKM – blaga kognitivna motnja; Me – mediana; Q1 – kvartil 1; Q3 – kvartil 3; p – stopnja statistične pomembnosti

ZAKLJUČEK

Parkinsonova bolezen je kronična in napredujoča nevrodegenerativna bolezen z velikim razponom motoričnih in nemotoričnih simptomov. Pri rehabilitaciji bolnikov s PB je bistvena celostna obravnava tako bolnika kot njegovih svojcev. Postopki načrtovanja in izvajanja rehabilitacije morajo biti pregledni, po oceni bolnikovega funkcijskega stanja individualno prilagojeni posameznemu bolniku. Uspeh zdravljenja je zelo odvisen od sodobnih terapevtskih metod, interdisciplinarnega timskega pristopa ter izobraženega in motiviranega bolnika. Naši rezultati kažejo, da so vsi bolniki, tako tisti z upadom spoznavnih sposobnosti kot tisti brez upada, pridobili na področju funkcionalnih sposobnosti.

LITERATURA

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56:33-9.
2. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non- motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2009;8:464-74.
3. Hernja Rumpf T, Jesenšek Papež B. Možnosti in dileme pri rehabilitaciji bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. *Rehabilitacija.* 2015. Zbornik predavanj, 26. Dnevi rehabilitacijske medicine. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut, 2015; 14(1):48- 53.
4. Krizmanič T, Vidmar G. Povezanost med fizioterapevtsko ocenjevalno lestvico za bolnike s Parkinsonovo boleznijo in lestvico za samooceno prizadetosti bolnika. *Rehabilitacija.* 2011;10:30-6.
5. Dibble LE, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ellis TD, Ford MP, Foreman KB. Charting the progression of disability in parkinson disease: study protocol for a prospective longitudinal cohort study. *BMC Neurology.* 2010;10:110.
6. Keus SHJ, Munneke M, Graziano M, Paltamaa J, Pelosin E, Domingos J, et al. European Physiotherapy Guideline for Parkinson's disease. 2014; KNGF/ParkinsonNet, the Netherlands. Dosegljivo na: http://www.ipts.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/eu_20physiotherapy_20guideline_20pd_review_2020131003-1.pdf
7. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care (NICE Clinical Guideline 35). London, UK: National Collaboratinf centre for chronic conditions; 2006.
8. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organisation; 2001.
9. Mednarodna klasifikacija funkcioniranja, zmanjšane zmožnosti in zdravja- MKF. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije: Inštitut za rehabilitacijo Republike Slovenije; 2006.
10. Domingos J, Coelho M, Ferreira JJ. Referral to rehabilitation in Parkinson's disease: who, when and to what end? *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:967- 72.
11. Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE, Vukovic M, Akopian G, Meshul CK, et al. Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:141-45.
12. Constantinescu R, Zetterberg H: Urate as a marker of development and progression in Parkinson's disease. *Drugs Today.* 2011;47:369-80.
13. SalgadoS, Williams N, Kotian R, Salgado M. An Evidence- Based Exercise Regimen for Patients with Mild to Moderate Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2013;3:87-100.
14. Allen NE, Sherrington C, Canning CG, Fung VS. Reduced muscle power is associated with slower walking velocity and falls in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:261-4.
15. Nallegowda M, Singh U, Handa G, Khanna M, Wadhwa S, Yadav SI, et al. Role of sensory input and muscle strength in maintenance of balance, gait and posture in Parkinson's disease: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:898-908.
16. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:116-124.
17. Radder DLM, Sturkenboom IH, van Nimwegen M, Keus SH, Bloem BR, de Vries NM. Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2017;127:930-43.
18. Van der Kolk NM, King LA. Effects of Exercise on Mobility in People With Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1587-96.

19. Schulman IM, Katzel LJ, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013;70:183-90.
20. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-76.
21. Paul SS, Sherrington C, Fung VS, Canning CG. Motor and cognitive impairments in Parkinson's disease: Relationships with specific balance and mobility tasks. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27:63-71.
22. Smania N, Corato E, Tinazzi M. Effect of balance training on postural stability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24: 826- 34.
23. Allen NF, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC, et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Mov Disord.* 2010;25:1217-25.
24. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai Chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511-9.
25. Li F, Harmer P, Liu Y, Eckstrom E, Fitzgerald K, Stock R, Chou LS. A Randomized Controlled Trial of Patient- Reported Outcomes With Tai Chi Exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:539-45.
26. Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord.* 2000;15:879-83.
27. Schlick C, Ernst A, Botzel K, Plate A, Pelykh O, Ilmberger J. Visual cues combined with treadmill training to improve gait performance in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *ClinRehabil.* 2016;30:463-71.
28. Stack E, Roberts H, Ashburn A. The PIT: SToPP Trial- A Feasibility Randomised Controlled Trial of Home- based Physiotherapy for People with Parkinson's disease Using Video- Based Measures to Preserve Assessor Blinding. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:360231.
29. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2000;69:308-12.
30. Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:13-9.
31. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercises on cognitions in Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener.* 2014;3:5.
32. Speelman AD, van de Warrenburg BP, van Nimwegen M, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. How might physical activity benefit patients with Parkinson Disease? *Nat Rev Neurol.* 2011;7:528-34.
33. Foster ER, Bedekar M, Tickle-Degnen L. Systematic Review of the Effectiveness of Occupational Therapy- Related Interventions for People With Parkinson's disease. *Am J Occup Ther.* 2014;68:39-49.
34. Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:626
35. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks J, Rodnitzky RL, Dawson JD. Impaired navigation in drivers with Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130:2433- 40.
36. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks J, Rodnitzky RL, Dawson JD. Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006;60:407-13.
37. Ranchet M, Paire- Ficot L, Marin- Lamellet C, Laurent B, Broussolle E. Impaired updating ability in drivers with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:218-23.
38. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl D, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review in therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5-15.
39. Kegelmeier DA, Parthasarathy S, Kostyk SK, White SE, Kloos AD. Assistive device alter gait patterns in Parkinson disease: advantages of the four wheeled walker. *Gait Posture.* 2013;38:20-4.
40. Movement Disorder Society Task Force for Rating Scales for Parkinson's disease. The Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18:738-50.
41. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, Mc Lellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of at home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2007;78:678-84.
42. Granda G, Mlakar J, Vodušek DB. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti – umerjanje pri preiskovancih, starih od 55 do 75 let. *Zdrav Vestn.* 2003;72:575-81.
43. Danieli A, Kogoj A, Pirtošek Z. Duševne in spoznavne motnje pri Parkinsonovi bolezni. *Med razgl.* 2004; 43:161-8.
44. Biundo R, Weis L, Bostantjopoulou S, Stefanova E, Falup- Pecurariu C, Kramberger MG, et al. MMSE and MoCA in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1- year follow- up study. *J Neural Transm.* 2016;123:431-8.

SPONZOR

MEDIS D.O.O.

STADA D.O.O.

KRKA D.D.

ABBVIE D.O.O.

LEK D.D.

PLIVA LJUBLJANA D.O.O

Naj življenje teče naprej z zdravilom Duodopa®

- Značilno izboljšanje kakovosti življenja¹⁻⁴
- Bolnike s Parkinsonovo boleznijo ohranja povezane z življenjem, ki ga poznajo in imajo radi¹⁻⁴

Duodopa® Ohranite povezavo
INTESTINALNI GEL Z LEVODOPO/KARBIDOPU

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intestinalni gel. **Sestava:** 1 ml vsebuje 20 mg levodope in 5 mg karbidope monohidrata. **Terapevtske indikacije:** Zdravljenje napredovale Parkinsonove bolezni, ki se odziva na levodopo in jo spremljajo huda motorična nihanja ter hiperkinezija ali diskinezija, v primerih, ko razpoložljive kombinacije zdravil za Parkinsonovo bolezen ne prinesejo zadovoljivega uspeha. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Duodopa je gel za neprekinjeno intestinalno uporabo. Dolgoročna uporaba poteka s prenosno črpalko, ki gel aplicira neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum po stalni sondi, nameščeni skozi perkutano endoskopsko gastrostomijo z zunanjo transabdominalno in notranjo intestinalno sondi. V primeru, da perkutana endoskopska gastrostomija iz kakršnegakoli razloga ni primerna, pride kot druga možnost v poštev radiološka gastrojejunostomija. Namestitve transabdominalnega priključka in prilagoditve odmerkov morajo potekati v sodelovanju z nevrološko kliniko. Zdravilo Duodopa je treba uvodoma dajati kot monoterapijo. Če je potrebno, je mogoče sočasno uporabljati druga zdravila za Parkinsonovo bolezen. **Odmerjanje:** Celotni dnevni odmerek zdravila Duodopa sestavljajo trije posamično prilagojeni odmerki: jutranji bolusni odmerek, odmerek za neprekinjeno vzdrževanje in dodatni bolusni odmerki, ki se vnašajo preko približno 16 ur. Poleg dnevne uporabe se lahko zdravilo Duodopa uporabi tudi ponoči, če je to medicinsko utemeljeno. Kasete z zdravilom so samo za enkratno uporabo in naj se ne uporabljajo dlje kot 16 ur, tudi če nekaj zdravila ostane. Odprte kasete ne smete ponovno uporabiti. **Jutranji odmerek:** Jutranji bolusni odmerek je treba aplicirati s črpalko, tako da je hitro (v 10–30 minutah) dosežena terapevtska koncentracija. Celotni jutranji odmerek je ponavadi od 5 do 10 ml, kar ustreza od 100 do 200 mg levodope. Celotni jutranji odmerek ne sme preseči 15 ml (300 mg levodope). **Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje:** Vzdrževalni odmerek je mogoče prilagajati v korakih po 2 mg/uro (0,1 ml/uro). Izračunati ga je treba glede na bolnikov predhodni dnevni vnos levodope. Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje prilagajajte individualno. Ohranjati ga je treba v območju od 1 do 10 ml/uro (od 20 do 200 mg levodope/uro) in je ponavadi od 2 do 6 ml/uro (od 40 do 120 mg levodope/uro). Največji priporočeni dnevni odmerek je 200 ml. **Dodatni bolusni odmerki:** Uporabiti jih je treba, če bolnik čez dan postane hipokinetičen. Dodatni odmerek prilagodite individualno: ponavadi znaša od 0,5 do 2,0 ml. V redkih primerih utegne biti potreben višji odmerek. Če potreba po dodatnih bolusih preseže 5 na dan, je treba zvišati vzdrževalni odmerek. **Pediatrična populacija:** Ni relevantne uporabe. **Geriatrska populacija:** Z uporabo levodope/karbidope pri starejših bolnikih je precej izkušeni. Odmerki za vse bolnike, vključno z geriatrsko populacijo, so individualno prilagojeni s titracijo. **Okvara ledvic/jeter:** Študij farmakokinetike karbidope in levodope pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic ni na voljo. Odmerjanje zdravila Duodopa je individualizirano s titracijo do optimalnega učinka. Titracijo odmerka je potrebno izvajati pazljivo pri bolnikih s hudo okvaro jeter in ledvic. **Prekinitev terapije:** Če je potrebno nenadno zmanjšanje odmerka ali če se pojavi potreba po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Duodopa, morate bolnike natančno spremljati; to še posebej velja za bolnike, ki dobivajo antipsihotična zdravila. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za učinkovino ali za katerokoli pomožno snov, glavkom z ozkim zakotjem, hudo srčno popuščanje, hude motnje srčnega ritma, akutna možganska kap, sočasna uporaba neselektivnih zaviralcev MAO oz. selektivnih zaviralcev MAO tipa A. Z jemanjem teh zaviralcev je potrebno prenehati vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Duodopa. Zdravilo Duodopa se lahko uporablja sočasno s takimi odmerki zaviralcev MAO s selektivnostjo za MAO tip B (npr. selegilin HCl), kot jih je priporočil izdelovalec. Stanja, v katerih so kontraindicirani adrenergiki, npr. feokromocitom, hipertiroidizem in Cushingov sindrom. Pri bolnikih s sumljivimi nedignostificiranimi kožnimi lezijami ali z melanomom v preteklosti. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Duodopa ni priporočljivo za zdravljenje ekstrapiramidnih reakcij, povzročenih z zdravili. Previdnost pri bolnikih s hudimi srčnožilnimi boleznimi, hudimi boleznimi pljuč, bronhialno astmo, boleznimi ledvic ali jeter, endokrinimi boleznimi ali anamnezo peptične ulkusne bolezni ali konvulzij. Med obdobjem uvodnega prilagajanja odmerka je treba pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne atrijske nodalne ali ventrikularne motnje srčnega ritma, posebno pazljivo spremljati delovanje srca. Vse bolnike, ki dobivajo zdravilo Duodopa, je treba natančno spremljati, da bi odkrili pojav duševnih sprememb, depresije s samomorilnimi težnjami in drugih resnih duševnih sprememb. Bolnike, ki imajo ali so kdaj v preteklosti imeli psihozo, je treba zdraviti previdno. Sočasna uporaba antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje, zlasti uporaba antagonistov receptorjev D₂, zahteva previdnost. Bolnika je treba natančno opazovati, da bi ugotovili zmanjšanje antiparkinsonskega učinka ali poslabšanje parkinsonskih simptomov. Bolnike, ki imajo kroničen glavkom s širokim zakotjem, je mogoče zdraviti z zdravilom Duodopa, vendar mora biti zdravljenje previdno ter je dovoljeno le, če je očesni tlak dobro urejen, bolnik pa deležen natančnega spremljanja sprememb očesnega tlaka. Zdravilo Duodopa lahko izzove ortostatsko hipotenzijo. Ob hkratni uporabi drugih zdravil, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, je potrebna previdnost. Bolnika je pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezana z zaspanostjo in obdobji nenadnega zapadanja v spanje; v primeru vožnje ali upravljanja s stroji je zato potrebna previdnost. Po nenadni prekinitvi antiparkinsonskih zdravil je opisan skupek simptomov, podoben malignemu nevroleptičnemu sindromu, vključno z mišično togostjo, zvišano telesno temperaturo, duševnimi spremembami in zvišanjem serumske kreatin-fosfokinaze. Redko so pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo navzejo in diskinezijo. Z napravo in postopkom povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo abdominalno bolečino, zapleti zaradi vstavitve naprave, prekomerna granulacija tkiva, eritem na mestu reza, kooperativne okužbe rane, izpad po postopku, bolečina med postopkom in reakcija na mestu postopka. **Zelo pogosti neželeni učinki, povezani z zdravilom:** zmanjšanje telesne mase, anksioznost, depresija, nespečnost, diskinezija, Parkinsonova bolezen, ortostatska hipotenzija, navzeja, zaprtje, padec. **Pogosti neželeni učinki, povezani z zdravilom:** anemija, povečanje telesne mase, povišana raven aminokislin (povišana metilmaloinska kislina), povišan homocistein v krvi, zmanjšan apetit, pomanjkanje vitamina B6, pomanjkanje vitamina B12, nenormalne sanje, agitacija, zmedeno stanje, halucinacije, impulzivno obnašanje*, psihočne bolezni, napadi spanja, motnje spanja, erozije/razjede na mestu vsadka, intestinalne krvavitve, intestinalna ishemija, intestinalna obstrukcija, intestinalna perforacija, invaginacija, pankreatitis, peritonitis, pnevmoperitonej in okužbe rane po operaciji. Sindrom motene regulacije dopamina (DDS - dopamine dysregulation syndrome) je zasvojenost, ki povzroča prekomerno uporabo zdravila, opažena pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z levodopo / karbidopo. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti na morebitno tveganje za razvoj DDS. **Interakcije:** Študije o medsebojnem delovanju z zdravilom Duodopa niso bile izvedene. Naslednja medsebojna delovanja so znana od generičnih kombinacij levodope/karbidope. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravila Duodopa z naslednjimi zdravili: antihipertenzivi, antidepressivi, antiholinergiki, zaviralci KOMT (tolkapon, entakapon), antagonist dopaminskih receptorjev (nekateri antipsihotiki, npr. fenotiazini, butirofenoni in risperidon, ter antiemetiki, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniiazid, fenitoin in papaverin. Zdravilo Duodopa je mogoče uporabljati sočasno s priporočenim odmerkom zaviralca MAO, selektivnega za MAO tipa B (npr. selegilina). Odmerek zdravila Duodopa je morda potrebno znižati, ko se doda zaviralec MAO, selektiven za tip B. Sočasna uporaba selegilina in levodope-karbidope je bila povezana z resno ortostatsko hipotenzijo. Amantadin deluje sinergistično z levodopo in lahko poveča njene neželene učinke. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka zdravila Duodopa. Simpatikomimetiki lahko povečajo neželene kardiovaskularne učinke levodope. Levodopa v prebavilih tvori kelat z železom, kar zmanjša njeno absorpcijo. Ker med levodopo in nekaterimi aminokislinami obstaja kompeticija, je lahko absorpcija levodope motena pri bolnikih, ki uživajo z beljakovinami bogato prehrano. Učinek uporabe antacidov in zdravila Duodopa na biološko uporabnost levodope ni raziskan. **Neželeni učinki:** Z zdravilom povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo navzejo in diskinezijo. Z napravo in postopkom povezani neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto s sistemom Duodopa, vključujejo abdominalno bolečino, zapleti zaradi vstavitve naprave, prekomerna granulacija tkiva, eritem na mestu reza, kooperativne okužbe rane, izpad po postopku, bolečina med postopkom in reakcija na mestu postopka. **Zelo pogosti neželeni učinki, povezani z napravo in s postopkom:** celulitis na mestu vstavka, okužba po postopku, neugodje v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, peritonitis, pnevmoperitonej, premik naprave, zamašitev naprave, zapleti gastrointestinalne stome, bolečina na mestu reza, ileus po operaciji, neugodje po postopku, krvavitve po postopku. **Shranjevanje:** Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Kaseto shranjujte v zunanji obojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje:** Kasete so samo za enkratno uporabo. Odprte kasete ne smete uporabiti znova. **Način in režim izdaje zdravila:** H/Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o., Dolenjska cesta 242c, Ljubljana. **Pomembno opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite navodila za predpisovanje v celoti navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije: 15.12.2017.

Literatura:

1. Olanow CW et al. Lancet Neurol 2014;13(2):141–149.; 2. Nyholm D et al. Neurology 2005;64(2):216–223.; 3. Fernandez HH et al. Mov Disord 2015;30:500–509. doi:10.1002/mds.26123.; 4. Grun D et al. J Am Med Dir Assoc 2016;17(7):626–632.

Datum priprave oglasa: marec 2018

Samo za strokovno javnost

SIDUO 170056a

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c, Ljubljana, Slovenija
www.abbvie.si

abbvie