Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je bolest s poremećajima pokreta.

Nazvana je po engleskom lekaru Jamesu Parkinsonu koji je prvi opisao 1817. godine u svom delu (An essay on shaking palsy) i prvobitno je nazvao drhtajućom paralizom, zbog njenih onesposobljavajućih simptoma. Opisi karakterističnih simptoma bolesti koji su primećeni kod obolelih, nisu se puno izmenili od tada. Simptomi uključuju sporost u izvođenju pokreta, gubitak u ritmu i spontanoj motorici, povećanje tonusa mišića ili ukočenost i ritmično podrhtavanje određenih delova tela. Kod bolesnika je karakterističan polupognuti stav celog tela, sa nogama savijenim u kolenima i rukama savijenim u laktovima.

Prema definiciji, parkinsonova bolest je hronična neurodegenerativna bolest koja se manifestuje karakterističnim simptomima. Javlja se kao posledica izrazitog nedostatka neurotransmitera dopamina u delu mozga odgovornom za kontrolu voljno koordiniranih pokreta i početka neke motoričke radnje. Kao posledica hemijskog deficita u delu mozga koji nadzire voljne pokrete javljaju se nevoljni pokreti.

Parkinsonova bolest je prema učestalosti treći najučestaliji neurološki poremećaj u čovjeka. Procjenjuje se da zahvaća oko 1% populacije starije od 60 godina, što znači da će svaka stota osoba starija od 60 godina razviti simptome i znakove Parkinsonove bolesti. Incidencija i prevalencija bolesti rastu s dobi. Prevalencija bolesti, kojom se pokazuje ukupan broj postojećih slučajeva u nekoj populaciji u određenom vremenu, varijabilna je. Neke studije procjenjuju da je to između 8 do 18 slučajeva na 100000 stanovnika. Važno je napomenuti da postoje velike geografske razlike u učestalosti bolesti, pa je ona najmanja u azijskim zemljama, poput Kine i Japana, a veća je u nekim zapadnoeuropskim zemljama i u Sjevernoj Americi gdje se procjenjuje da postoji oko 1 milijun oboljelih. Epidemiološke studije upućuju da bolest pogađa nešto češće muškarce nego žene.

Bolest je sporoprogresivna tijekom deset do dvadeset godina. U pet posto bolesnika javlja se prije četrdesete godine života. Prema tome Parkinsonovu bolest klasificiramo na :

1. Juvenilni parkinsonizam (znaci prije dvadesete godine)
2. Parkinsonova bolest s ranim početkom (znaci počinju između dvadesetprve i četdesete godine)
3. Klasični bolesnici (svi ostali s početkom bolesti nakon četrdesete godine)

Za Parkinsonovu bolest možemo reći da je bolest nastala zbog poremećaja normalnoga rada bazalnih ganglija, a to je zajednički naziv za nucleus caudatus, putamen, globus palidus, substanciju nigru i nucleus subtalamikus. Bazalni gangliji su dodatni motorički sustav, koji ne djeluje samostalno, nego uvijek u uskoj vezi s motoričkom korom i kortikospinalnim motoričkim sustavom. Jedna od glavnih uloga bazalnih ganglija je zajedničko djelovanje s kortikospinalnim sustavom u nadziranju složenih obrazaca motoričke aktivnosti, kao što je primjerice pisanje slova. Zbog toga osoba kod koje je poremećena normalana funkcija bazalnih ganglija piše nevješto, poput osobe koja tek uči pisati.



Ovo je potpis osobe, oboljele od Parkinsonove bolesti, u podlozi koje je poremećena funkcija bazalnih gangija.

Ako idemo u detaljniju analizu pozadine Parkinsonove bolesti reći ćemo da je ona posljedica **progresivne** **degeneracije** **(oštećenja) i gubitka (odumiranja) moždanih stanica u dijelu crne jezgre u mozgu** (pars compacta substantiae nigrae) i **gubitka** **crnog** **pigmenta** **neuromelanina**. Prema tome PB možemo nazvati bolest crne jezgre mozga. Na prerezu kroz mozak zamjetna je blijeda substantia nigra i locus coeruleus, a mikroskopski vidimo da je to propadanje neurona popraćeno astrogliozom. Druga patološka značajka koja je vezana uz degeneraciju neurona je pojava Lewyjevih tjelešaca koja zapravo predstavljaju nakupljanje alfa – sinukleina povezanog s ubikvitinom i neurofilamenata. Lewyjeva tjelešca su prisutna u degenerativno promijenjenim neuronima substantiae nigrae, ali i u cijeloj moždanoj masi. Kada smo spomenuli protein alfa-sinuklein, moramo reći da njegov gen može biti mutiran, i to je jedna od podloga primarne Parkinsonove bolesti koja uz sekundarnu Parkinsonovu bolest predstavlja dvije patogenetske skupine ove bolesti. Većina bolesnika ima ovaj primarni oblik bolesti koji se u najvećem broju slučajeva pojavljuje sporadično uz nešto manji broj genski uzrokovanih kao što smo prethodno naveli. Sekundarni nastaju zbog nekog drugog patološkog procesa koji za posljedicu ima poremećaj dopaminskog djelovanja u nigrostrijatalnome putu. Kako zbog navedenih promjena dolazi do oštećenja moždanih stanica supstancije nigre koja svoja živčana vlakna odašilju u strijatum ( nukleus kaudatus i putamen) i proizvode neurotransmiter dopamin u podlozi bolesti je neurotransmiterski poremećaj, tj. **manjak** **dopamina** **u tzv. nigrostrijatalnom** **putu** **u mozgu** (gotovo 80 posto cjelokupnog dopamina u mozgu nalazi se u nigrostrijatalnom putu). Poznato je da se dopamin izlučuje u strijatum kao inhibicijski neurotransmiter . Prema tome očito je da razaranje dopaminergičnih neurona u substanciji nigri, može dopustiti neuronima strijatuma da postanu prekomjerno aktivni i da neprekidno uzrokuju odašiljanje ekscitacijskih signala u kortikospinalni motorički nadzorni sustav. Posljedično tome mišići su prekomjerno podraživani i to može biti posljedica rigidnosti mišića što je jedan od tri glavna znaka Parkinsonove bolesti. Parkinsonova bolest klinički se ne manifestira dok razina dopamina u strijatumu ne padne više od 80 posto, što odgovara gubitku moždanih stanica u crnoj jezgri od 50 do 60 posto. Tri glavna znaka Parkinsonove bolesti su : narušena sposobnost započinjanja pokreta što zovemo bradikinezija ili akinezija, nehotimični tremor i već spomenuta mišićna rigidnost. Nehotimični tremor nastaje zbog gubitka inhibicijskog djelovanja u sklopu regulatornih mehanizama što za posljedicu ima da neki povratni sklopovi koji funkcioniraju na mehanizmu povratne sprege prekomjerno osciliraju.

Moguće je da Parkinsonova bolest nije jedinstven neurološki entitet, nego klinički sindrom koji odražava ograničenu mogućnost mozga da prikaže oštećenje dijela koji nazivamo nigrostrijatalni sustav, i to bez obzira na uzrok.

Velik je broj činitelja koji povećavaju ili smanjuju rizik od pojave bolesti. Starenje je povezano s povećanim rizikom razvoja PB-a, ali u tom smislu postoje kontroverze. Starenjem možda raste "ranjivost" moždane stanice, ali istodobno postoji mogućnost da se bolest razvija zbog dugotrajne izloženosti brojnim toksičnim, tj. štetnim činiteljima, ili je kao posljedica genetskih bioloških poremećaja čija se učestalost povećava starenjem.

**Činitelji povezani s povećanim rizikom**: starenje, muški spol, bijela rasa, genetska predispozicija, traume, emocionalni stres, osobni profil sklon stidljivosti ili depresivnosti, izlaganje vanjskim utjecajima (različitim metalima kao što su željezo i mangan, upotreba bunarske vode, bavljenje poljoprivredom, život na selu, blizina drvne industrije, izlaganje herbicidima i pesticidima), izlaganje infektivnim agensima.

**Činitelji povezani sa smanjenim rizikom su:**  prehrana bogata vitaminom E i multivitaminima, riblje ulje, tokoferol, životne navike kao što su pušenje cigareta i pijenje alkoholnih pića. Djelovanje pušenja i alkohola u nastanku bolesti još uvijek je zagonetka, ali se svakako ne mogu preporučiti kao preventiva.

Općenito rečeno, **uzročni** **činitelji** nastanka Parkinsonove bolesti su starenje, genetska predispozicija, autoimuni mehanizmi, okolina (infekcije, ozljede, različiti otrovi kao što su ugljični monoksid, cijanid, ugljični disulfid, neki lijekovi).

Tri su glavna simptoma Parkinsonove bolesti :

1. Tremor (drhtanje)
2. Rigiditet (ukočenost mišića ruku, nogu i vrata)
3. Bradikinezija (usporenje pokreta)

Karakteristični su i motorički blokovi, tzv. "freezing" fenomen (fenomen zaleđivanja). Riječ je o privremenoj nesposobnosti izvršenja nekoga aktivnog pokreta.

**Rjeđe** su izražene smetnje psihičkih funkcija (depresivnost, poremećaj spavanja, napetost, demencija, tj. zaboravljivost), znakovi oštećenja različitih moždanih živaca (zamućen vid, smetnje govora u smislu oslabljene artikulacije, otežano gutanje, oštećenje funkcija njuha, oštećenje živaca lica koje daje izgled maske), promjene kože - seboroični dermatitis, oštećenja osjeta (grčevi, bolovi ili trnci), oštećenja autonomnih živčanih funkcija koje nisu pod utjecajem naše volje (promjene krvnog tlaka, pojačano znojenje, impotencija, poremećaj mokrenja i pražnjenja crijeva, najčešće opstipacija) ili, pak, različite deformacije koštano-mišićnog sustava (deformiteti stopala i šaka, deformiteti kralježnice).

**Bradikinezija (usporenost kretnji)** manifestira se odloženim pokretima, usporenošću voljnih pokreta, smanjenjem amplitude voljnih pokreta, brzim zamaranjem tijekom ponavljanja pokreta, težim pokretima, nemogućnošću istodobnih pokreta, oslabljenom spretnošću za fine pokrete te "freezing" fenomenima. Posljedica hipokinezije su i neke specifične promjene kao što su hipomimija (oslabljena mimika lica - lice maska), smanjena učestalost treptanja, tiši glas, smetnje artikulacije govora, pisanje sitnih slova, teško ustajanje sa stolca, sitni koraci, povlačenje nogu po podlozi pri hodu, odsutnost tzv. sinkinetskih pokreta (npr. mahanje rukama tijekom hoda).

**Rigiditet (ukočenost)**  označava napetost mišića. Odražava se u mišićima vrata, ramenog i zdjeličnog pojasa te šaka i stopala. Ravnomjerno zahvaća mišiće pregibače (fleksore) i ispružače (ekstenzore). Ima za posljedicu tipičan položaj bolesnika: polusagnut trup s nogama savijenim u koljenima i rukama u laktovima. Otpor pri pasivnim pokretima u rigiditetu je stalan i podsjeća na "savijanje olovne šipke" ili se javlja kao naizmjenično pojačanje i opadanje otpora ("fenomen zupčanika").

**Tremor (drhtanje) je**  znak koji najviše zaokuplja bolesnika, njegovo okruženje i liječnika. No, valja istaknuti kako nije svaki tremor znak Parkinsonove bolesti, niti je svaka Parkinsonova bolest praćena tremorom. Tremor je početni simptom u manje od trećine bolesnika, a nema ga čak 20 do 30 posto oboljelih. Gotovo u pravilu počinje asimetrično na rukama, a deset puta rjeđe na nogama. Nekad se godinama prije početka Parkinsonove bolesti bolesnik žali samo na "poigravanje" jednog prsta. Najčešće su zahvaćeni krajnji dijelovi udova, a kad su posrijedi ruke, tremor se stereotipno pojavljuje u obliku radnji tipičnih za "brojanje novca" ili "zavijanje duhana". Nakon početka na jednoj ruci, može se širiti na drugu ili na istostranu nogu, a zatim zahvatiti i donju čeljust, usnice i jezik. Tremor glave javlja se u kasnim fazama. Najčešći je tremor u mirovanju i akcijski (tijekom održavanja položaja ili pokreta), pogoršava se tijekom hoda, smiruje za voljnih pokreta (pokus prst - nos), a gubi u snu.

**Posturalni poremećaji**  odnose se na automatske refleksne mehanizme koji kontroliraju održavanje uspravna položaja i štite od padova tijekom promjene položaja. Osim strijatnih mehanizama iz jezgara za nevoljne pokrete u mozgu, u tim funkcijama sudjeluju i drugi sustavi (za održavanje ravnoteže, mali mozak, vidni i dodirni osjetni centri). Takve poremećaje procjenjujemo analizirajući hod bolesnika, osobito kod nagle promjene kretanja. Katkad se jave kao rana manifestacija Parkinsonove bolesti, a najčešće pet, šest godina nakon prvih simptoma. Kako je riječ o bolesti starije populacije u kojoj su poremećaji posturalnih refleksa česti i zbog dobi, navedeni poremećaj može biti posljedica samo starosti, a ne i Parkinsonove bolesti.

**Polusagnut položaj tijela**  koji postoji i tijekom hoda, tipičan je kod bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti. Ruke su u polusavijenom položaju, priljubljene uz tijelo i nema uobičajena mahanja tijekom hoda. Hod otežano počinje, smanjene je brzine, odvija se sitnim koracima, bolesnik ne diže noge od podloge nego ih vuče po podlozi, otežano mijenja smjer i okreće se, a pri pokušaju sjedanja pada u stolac.

Lecenje

Od otkrića da je za Parkinsonovu bolest karakterističan manjak dopamina u strijatumu, pokušavalo se supstitucijskom terapijom, tj. nadoknadom dopamina izvana. Pokušaji davanja samog dopamina pokazali su se neuspješnim s obzirom na to da zbog svoje strukture dopamin ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Upotrebljava se nekoliko vrsta lijekova.

**Antikolinegici** (Akineton, Cogentin, Artane, Kemadrin, Pagitane, Benadryl, Parsidol) - Najstariji lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju Parkinsonove bolesti, a najbolje djeluju na tremor. Nuspojave su središnji (smetnje koncentracije, halucinacije, konfuzna stanja) i periferni poremećaji (suhoća usta, zastoj urina, paraliza akomodacije). U posljednje vrijeme upotrebljavaju se sve manje.

**Amantadin** (Symmetrel) - Primarno je sintetiziran kao antivirusni lijek. Učinkovit je kod ranog parkinsonizma, kad je prisutan tremor, a u kasnijim fazama daje se uz druge lijekove. Blokira presinaptičko preuzimanje dopamina, a pripisuju mu se i antikolinergička svojstva.

**Levodopa** (s kombinacijama dopa-dekarboksilaze, enzima koji sprječava perifernu razgradnju levodope, te kombinacija levodope i karbidope) - Najvažnija je u liječenju jer je prirodni prekursor dopamina. Kod uzimanja levodope izražene su nuspojave, osobito mučnina i povraćanje, koje se smanjuju dodavanjem inhibitora periferne dekarboksilaze. Povremeno treba dodati domperidon, antagonist dopaminskih receptora. Dugotrajna terapija levodopom dovodi do slabljenja učinkovitosti lijeka i posljedične fluktuacije stanja (tzv. on i off razdoblja) te različitih diskinezija (distonija, jutarnja distonija, tzv. off razdoblja), psihijatrijskih poremećaja (ružni snovi, poremećaj spavanja, halucinacije), motorni fenomeni ("zaleđivanje" - ukočenost na mjestu, poremećaji govora, nestabilnost s padovima), osjetnih fenomena (uključujući i bolne senzacije), kognitivnih i afektivnih poremećaja (depresija, demencija) uz poremećaje autoimunog sustava (poremećaji mokrenja, seksualnih funkcija, reguliranja stolice, padovi krvnog tlaka).

**Direktni** **agonisti** **dopamina** - Stimuliraju receptore za neurotransmitere i sve su popularniji. Uglavnom se koristi bromocriptin, a spominju se još pergolid, lizurid, apomorfin, kabergolin, ropinirol. Rijetko se primjenjuju sami, češće u dodatku s levodopom jer smanjuju terapijsku dozu levodope i fluktuacije stanja, čime omogućuju izbjegavanje nuspojava koje prate dugotrajnu primjenu levodope. Najčešće nuspojave primjene direktnih agonista dopamina su: mučnina, povraćanje, psihijatrijski poremećaji, zamor, sedacija, bol u grudima te rijetko pogoršanje nevoljnih pokreta. Pramipexole (Mirapex) je primjer novije generacije non-ergot agonista dopamina.

**Selektivni inhibitor monoaminooksidaze B** (npr. Deprenil/Selegilin) - Također se često primjenjuje kao dodatak levodopi, pospješujući njezino djelovanje blokadom središnjeg metabolizma dopamina i produljenjem njegova poluživota. Najčešći neželjeni učinci deprenila, kad se daje uz levodopu, su: pogoršanje diskinezija, mučnina, hipotenzija, nesanica i halucinacije.

**Inhibitori COMT-a** - To su inhibitori citoplazmatskog enzima koji se nalaze u jetri, mišićima, endotelu krvnih žila, ali i moždanim stanicama. S obzirom na to da taj enzim razgrađuje levodopu, djelovanje inhibitora COMT-a odražava se u sprječavanju periferne, ali i središnje razgradnje levodope u središnjem živčanom sustavu. Teoretski gledano, njihovo djelovanje moglo bi biti podloga za monoterapiju inhibitorima COMT-a s perifernim i središnjim djelovanjem.

**Inhibitori glutamatnih receptora -** Moguće pozitivno djelovanje temelji se na pretpostavci da je za Parkinsonove bolesti povišena aktivnost glutamatergičkih projekcija iz subtalamičke jezgre prema globus pallidusu, što rezultira inhibitornim djelovanjem talamokortikalnih veza unutar mozga. Druga je pretpostavka da je glutamat uključen u mehanizam smrti nigralnih dopaminergičkih neurona u Parkinsonovoj bolesti. Blokiranje učinaka glutamata u tom bi slučaju moglo imati neuroprotektivno značenje.

**Tiobenzodiazepin -** Olanzapine (Zyprex) je zapravo antagonist serotoninskih 5HT, dopaminskih D1-D4, muskarinskih, histaminskih i alfa 1 adrenergičkih receptora, a u PB djeluje antipsihotički.

**Neuroprotektivna terapija -** Podrazumijeva intervencije koje djeluju na osnovne patofiziološke mehanizme Parkinsonove bolesti, čime se štite moždane stanice podložne degeneraciji. S obzirom na hipotezu o ulozi oksidativnog stresa u nastanku bolesti, važna je primjena antioksidansa: alfa-tokoferol - vitamin E, zatim vitamin C čija je uloga dvojbena s obzirom na to da u nekim slučajevima može djelovati i suprotno, te tzv. lazaroidi - potentni inhibitori lipidne peroksidacije, beta-karoten, gangliozidi GM1 i koenzim Q10.

Operativna stereotaksija

Zbog usavršavanja metoda stereotaksičnih operacija s visokim stupnjem točnosti posljednjih desetaka godina, uz mogućnost precizne vizualizacije prikaza CNS-a modernim CT i MRI tehnikama, veća je mogućnost operativnog tretiranja bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Najčešće se primjenjuje ventrolateralna talamotomija, i to u bolesnika s unilateralnim, odnosno kontralateralnim tremorom koji se medikamentozno ne može tretirati, ventralna palidotomija kod bradikinezije i tremora te kronična intracerebralna ili duboka moždana stimulacija visokim frekvencijama, što izaziva inhibiciju bez većeg oštećenja mozga kod tremora.
Posljednjih godina govori se i o transplantacijskim tehnikama, tj. implantaciji fetalne nadbubrežne žlijezde ili neonatalne (novorođenačke) crne jezgre u mozak, zapravo bazalne ganglije, osobito u mladih bolesnika.

Izvori korišteni u pisanju eseja:

1. Članak u časopisu „Vaše zdravlje“ pod naslovom „Bolest crne jezgre mozga“, autora : Akademkinja Vida Demarin, dr. med., spec. neuropsihijatar
mr. sc. Marija Bošnjak-Pašić, dr. med., spec. Neurolog
2. http://www.sfn.org/index.aspx?pagename=brainfacts
3. Članak „Parkinsonova bolest“ autor: Prof. dr. sc. Zlatko Trkanjec, dr. med.
4. Medicinska fiziologija ; Guyton i Hall
5. Patologija treće izdanje 2011 ; Damjanov I, Jukić S, Nola M;
6. http://en.wikipedia.org/wiki/Parkinson%27s\_disease
7. de Lau LM, Breteler MM (June 2006). "Epidemiology of Parkinson's disease". *Lancet Neurol* **5** (6): 525–35.

[www.maturski.org](http://www.maturski.org/)