

# Parkinsonova bolest – etiologija, dijagnostika i liječenje

prof. dr. sc. Maja Relja

Neurološka klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Rebro, Zagreb

U Europi i SAD-u živi milijun ljudi s Parkinsonovom bolešću, a godišnje se prosječno javlja novih 60.000 do 100.000 oboljelih. Predviđa se da će broj novooboljelih u rizičnoj populaciji iznad 60 godina rasti, a time i prevalencija Parkinsonove bolesti. Sukladno ovim podacima, u Hrvatskoj bi broj oboljelih iznosio do 20.000, uz 1.000 novooboljelih godišnje. Prema epidemiološkim podacima u Hrvatskoj je oko 6.000 dijagnosticiranih bolesnika, što ukazuje na potrebu bolje edukacije liječnika za dijagnostiku i otkrivanje novih bolesnika. Dijagnoza Parkinsonove bolesti može biti otežana u ranom stadiju bolesti. Klinički se postavlja na temelju nazočnosti 2 od 3 glavna znaka bolesti: tremora, rigiditeta i hipokineze. Postmortalne studije pokazuju da je čak 25% slučajeva pogrešno dijagnosticirano

**P**arkinsonova bolest (PB) jedna je od najučestalijih neurodegenerativnih bolesti s prosječnom dobi nastanka u 60. godini života, a uobičajeno iznad 50. godine života. Rijetka je u dobi ispod 25 godina iako 5-10% bolesnika oboli prije 30. godine života. Nije jasno ima li danas više oboljelih od PB među mladim osobama ili je očiti porast među njima rezultat boljeg prepoznavanja bolesti i viša svijest o PB kod liječnika i stanovništva. U Europi i SAD-u živi milijun ljudi s Parkinsonovom bolešću, a godišnje se prosječno javlja novih 60.000 do 100.000 oboljelih. Predviđa se da će broj novooboljelih u rizičnoj populaciji iznad 60 godina rasti, a time i prevalencija Parkinsonove bolesti. Sukladno ovim podacima, u Hrvatskoj bi broj oboljelih iznosio do 20.000, uz 1.000 novooboljelih godišnje. Prema našim epidemiološkim podacima te na temelju potrošnje lijekova za liječenje PB (levodopa, itd.), u nas je oko 6.000 dijagnosticiranih bolesnika, što ukazuje na potrebu edukacije liječnika za otkrivanje novih bolesnika. PB se javlja širom svijeta bez rasne ili regijske različitosti. Muškarci oboljevaju neznatno češće od žena.

## Povijest Parkinsonove bolesti

PB je dobila ime prema Jamesu Parkinsonu, koji ju je prvi opisao u svojoj poznatoj monografiji o "drhtavoj paralizi" još 1817. godine: "An Essay on the Shaking Palsy".<sup>1</sup>

Tremor "drhtanje" jedan je od dominantnih simptoma bolesti. Francuski liječnik Jean Marie Charcot ukazao je kasnije da su rigiditet miškulature, ukočenost, usporenost te mikrografija jednako važni znakovi bolesti koji se mogu pojaviti i odvojeno od drhtanja.

No još prije Krista opisani su ljudi s tremorom, pognuta držanja i sporog hoda. Ali prvi važan zapis potječe od Galena, koji je prvi zamijetio razliku između različitih vrsta tremora. Leonardo da Vinci također je jedan od prvih istraživača koji je možda opisao bolest. No, jesu li to bili prvi opisi bolesnika s PB nikada se neće saznati.

## Dijagnoza Parkinsonove bolesti

Uvođenju levodope (prekursora dopamina) 1960-tih prethodilo je otkriće Hornikewicza i Birkmayera o značajno smanjenoj koncentraciji dopamina u bazalnim ganglijima oboljelih od Parkinsonove bolesti kao posljedici degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona.<sup>2,3</sup> Bio je to, povijesno gledano, prvi primjer nadomjesne terapije u jednoj neurodegenerativnoj bolesti. Levodopa je značajno izmijenila život oboljelih i produljila životni vijek bolesnika. Štoviše, značajan odgovor na levodopu ("pozitivan levodopa test")

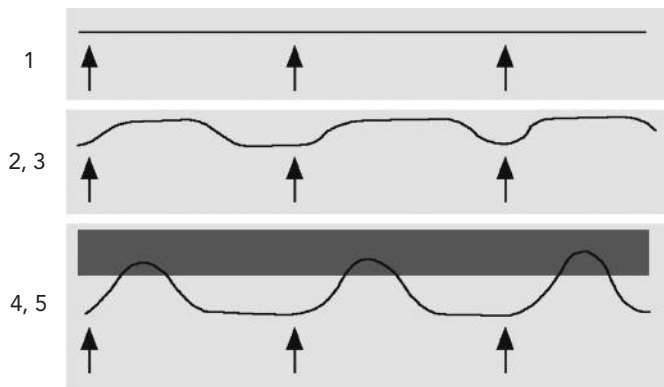
Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za Parkinsonovu bolest

Stupanj	Klinički znaci, farmakološki odgovor
Moguća	Nazočnost 2 od 3 simptoma: tremor, akinezija, rigiditet
Vjerojatna	Kao moguća + značajan odgovor na levodopu, asimetrija simptoma
Sigurna	Kao vjerojatna + postmortalni nalaz (degeneracija Neurona SN, Lewyjeva tjelešca)

jedan je od kriterija postavljanja dijagnoze idiopatske PB. Dijagnoza PB je klinička i pri tome je važno kliničko iskustvo liječnika.<sup>4</sup> Nema laboratorijskog testa koji bi je potvrdio već se testovi, kao i neuro-radiološka obrada (CT i NMR mozga), izvode kako bi se isključili drugi uzroci bolesti. Budući da je PB kronična, dugotrajna neurodegenerativna bolest, važno je isključiti druge bolesti koje zahtijevaju posebno liječenje. Dijagnoza Parkinsonove bolesti može biti otežana u ranom stadiju bolesti. Klinički se dijagnoza postavlja na temelju nazočnosti 2 od 3 glavna znaka bolesti: tremor, rigiditet i hipokineza (TABLICA 1).

Postmortalne studije ("London Brain Bank") pokazuju da je čak 25% slučajeva pogrešno dijagnosticirano. Studije uz primjenu nuklearne magnetske rezonancije (NMR) ukazuju da čak 25% bolesnika s kliničkim simptomima parkinsonizma nema idiopatski oblik Parkinsonove bolesti. Jasno je da mnogi bolesnici s ranom dijagnozom bolesti u kasnijem tijeku budu prepoznati kao atipični parkinsonizam, tj. "Parkinson plus" sindromi poput multiple systemske atrofije (MSA) i progresivne nuklearne paralize (PSP). Tako retrospektivne analize ukazuju da su znakovi koji s većom sigurnošću ukazuju na Parkinsonovu bolest tremor u mirovanju (s asimetričnim nastankom – jednostrani u početku) i dobar odgovor na levodopa terapiju. Nasuprot tome, znaci koji ukazuju na atipični parkinsonizam su rane smetnje govora, posturalna nestabilnost, autonomne disfunkcije (mikcija), ograničena pokretljivost (posebice vertikalna) bulbusa, disfagija i slab odgovor na levodopa terapiju.

Fluorodopa PET ("pozitron emisijska tomografija") daje pouzdan podatak o funkciji dopaminergičkog sustava, ali je vrlo skupa i zahtjevna pretraga dostupna u ograničenom broju centara.<sup>5</sup> Dalji razvoj SPECT (*single photon emission tomography*) tehnologije omogućit će jednostavniji dijagnostički postupak uvida u stanje nigrostrijatalnog dopaminergičkog sustava.



Slika 1. Faze bolesti (pojava diskinezija u uznapredovaloj fazi – zatamnjeno područje). Strelce predstavljaju pojedinačnu dozu levodope

### Liječenje Parkinsonove bolesti

Nakon otkrića da u PB postoje degeneracije crne jezgre uz posljedno smanjenje koncentracije dopamina u nigrostrijatalnom sustavu, levodopa je postala zlatni standard u liječenju PB. Ali primjena levodope kao prekursora dopamina predstavlja simptomatsku terapiju, koja ne sprječava progresiju bolesti. Uskoro je postalo vidljivo da dugotrajna primjena levodope dovodi i do neželjenih učinaka, posebice motoričkih oscilacija, neželjenih pokreta – diskinezija – i psihičkih poremećaja<sup>6</sup> (SLIKA 1).

Vremenom se javljaju simptomi koji se ne mogu značajno kontrolirati levodopom, poput autonomnih poremećaja, naglog ukočenja "freezing episode", demencije. Zato su značajni napori učinjeni na unapređenje terapije Parkinsonove bolesti, kojima su prethodila istraživanja uzroka bolesti, tj. propadanja nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona, mehanizma neurodegeneracije-neurotoksičnosti i patofiziologije bazalnih ganglija.<sup>7</sup>

Osima levodope, danas postoje brojni novi lijekovi poput direktnih agonista dopaminergičkih receptora, inhibitori razgradnje dopamina poput inhibitora enzima monoamino oksidaze tipa B (MAO-B), inhibitora katehol-O-metil transferaze (COMT). U relativno kratkom vremenu otkriven je cijeli niz novih podataka o ovoj bolesti te su eksperti s ovog područja prvi put 1994. godine (zadnja verzija) objavili algoritam za liječenje bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Danas postoji i mogućnost operativnog liječenja, tj. stimulacije moždanih struktura u cilju liječenja specifičnog stadija bolesti prema strogo definiranim kriterijima. Poznato je da odluka o terapijskom izboru i kombinaciji lijekova ovisi i o stadiju bolesti pojedinog bolesnika. Opće je prihvaćeno stupnjevanje bolesti prema Hoehnu i Yahr<sup>8</sup> (TABLICA 2).

### Zašto nastaje Parkinsonova bolest

Genska mutacija identificirana je u dijelu bolesnika s ranim nastankom bolesti (juvenilni i familijarni oblik bolesti). Samo oko 20% oboljelih od PB ima oboljele u užoj obitelji. Najprihvatljivije objašnjenje je da djelovanje još nedovoljno poznate genske sklonosti i izloženosti nekom agensu uzrokuju idiopatsku PB. Epidemiološke studije ukazuju da bi faktori okoliša mogli imati utjecaj na sporadične slučajeve Parkinsonove bolesti. Otkriće da kemijska tvar MPTP izaziva PB ukazuje na mogućnost da neki otrovi mogu selektivno oštetiti stanice crne jezgre i izazvati smanjenje lučenja dopamina. Nove spoznaje vidljive su u pristupu liječenju i istraživanju mogućih neuroprotektivnih tvari. U tijeku su studije koje istražuju ulogu novih direktnih agonista dopaminergičkih receptora kao mogućih neuroprotektiva, kao inhibitora monoamino oksidaze tipa B (MAO-B). Brojna istraživanja su u tijeku i potrebno je naglasiti da PB još uvijek predstavlja jedinstveni primjer uspješnog simptomatskog liječenja neurodegenerativne bolesti. Iz dana u dan znanstvena istraživanja i razvoj neurofarmakologije i novih lijekova ukazuju na "bolje sutra" za te bolesnike.

Tablica 2. Hoehn i Yahr skala: faze Parkinsonove bolesti

Faza	Kliničke karakteristike
1	Neovisan, zahvaćena jedna strana tijela
2	Zahvaćene obje strane tijela
3	Zahvaćene obje strane tijela, poremećaj ravnoteže
4	Hodanje i ravnoteža značajno poremećeni
5	Stalno ovisan o tuđoj pomoći

### Zaključak

Parkinsonova bolest je učestala neurodegenerativna bolest u čijem je liječenju razvoj neuroznanosti bitno pridonio kvaliteti života. Simptomatska terapija levodopom, kao i ostali oblici terapije, uključujući i moguće neuroprotektivno djelovanje nekih lijekova u budućnosti ukazuju na potrebu rane dijagnoze bolesti. U Hrvatskoj je u svibnju 2002. osnovana Hrvatska udruga bolesnika s poremećajima pokreta (HUBPP) (najpoznatiji poremećaj u ovoj grupi bolesti je upravo PB), s namjerom poboljšanja kvalitete života tih bolesnika kao i edukacije zdravstvenog osoblja, posebice neurologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite. Godine 2003., 19. prosinca, prvi je put obilježen Dan bolesnika s poremećajima pokreta u Hrvatskoj. Tom prigodom predstavljene su web-stranice Udruge <http://hubpp.mef.hr> (koje sadrže sve informacije i upute za bolesnike, njihove obitelji kao i liječnike) i promovirane informativne brošure za bolesnike s Parkinsonovom bolešću, distonijom i Wilsonovom bolešću.

Daljnje aktivnosti HUBPP-a uključuju prigodnu radnu proslavu povodom primanja Udruge u europsku i svjetsku federaciju za Parkinsonovu bolest, koja će se održavati od 20. do 22. svibnja ove godine u Zagrebu, uz brojne stručne, znanstvene i dobrotvorne aktivnosti.

Aktivnosti započnuju 20. svibnja u 17 sati u Europskom domu u Zagrebu predavanjem o Parkinsonovoj bolesti, namijenjenim široj javnosti.

Dana 21. svibnja 2004. u Branimir centru u Zagrebu (Cinestar – dvorana 4) održat će se simpozij "Parkinsonova bolest danas", na kojem će biti predstavljena Svjetska deklaracija o Parkinsonovoj bolesti (Relja). Slijede stručna izlaganja: "Molekularna patologija i farmakologija Parkinsonove bolesti" (prof. Zdravko Lacković), "Depresija u parkinsonizmu" (prof. Miro Jakovljević), te "Parkinsonova bolest danas" (prof. Maja Relja). Radni dio završit će kino predstavom za sve sudionike prikazivanjem filma "Buđenje".

Dana 22. svibnja 2004., na Cvjetnom trgu u Zagrebu, od 9. do 12. sati, biti će upriličena dobrotvorna akcija "Dani jagoda za oboljele od Parkinsonove bolesti", gdje će osobe iz javnog života prodajom jagoda započeti prikupljanje sredstava za uređenje odjela za oboljele. **M**

### LITERATURA

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Noely & Jones, 1817.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11:490-3.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von noradrenalin und dopamin im gehirn des menchen und ihr verhalten bei erkrankung gen des extrapyramidalen system. *Klin Wschr* 1960; 38:1236-9.
- Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32:S125-7.
- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28:547-55.
- Marsden CD, Parkes JD. 'On-off' effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1:292-6.
- Duvoisin RC. History of parkinsonism. *Pharmacology and Therapeutics* 1987; 32:1-17.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-42.