



PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEVRODEGENERATIVNE BOLEZNI TER MOTNJE GIBANJA



UREDNIKA:

Marija Menih

IZDAL IN ZALOŽIL:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE:

Dravski tisk d.o.o.

Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE: Lokacija zbornika: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

April, 2024

CIP- Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.858(0.034.2)

PARKINSONOVA bolezen in druge nevrodegenerativne bolezni ter motnje [Elektronski vir] / [urednica Marija Menih].- E-zbornik.- Maribor : Univerzitetni klinični center, 2024

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecaanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-55-9

COBISS.SI-ID 208724995

Kazalo

NEMOTORIČNI SIMPTOMI PARKINSONOVE BOLEZNI Timotej Petrijan	4
PRISTOPI ZDRAVLJENJA SIALOREJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO Tadeja Hernja Rumpf	12
SPOLNE MOTNJE PRI PARKINSONOVI BOLEZNI Daša Škrilec Šterman	17
SINDROMI DISTONIJE-PARKINSONIZMA Nataša Krajnc	20
FUNKCIONALNE MOTNJE GIBANJA Sanja Karakatič	23
FAHROVA BOLEZEN Aljoša Tomazini, Gordana Horvat Pintarić	27
PANDEMIJA COVIDA-19 IN KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO: PREGLED LITERATURE Petra Lazarevski, Marija Menih, Kasandra Musović	32

NEMOTORIČNI SIMPTOMI PARKINSONOVE BOLEZNI

Timotej Petrijan

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Nemotorični simptomi (NMS) so pomemben del Parkinsonove bolezni (PB) in se pri visokem deležu bolnikov pojavijo vrsto let pred motoričnimi simptomi (MS). Vpliv NMS na kakovost življenja je lahko večji od vpliva MS.

Namen naše raziskave je bil med slovenskimi bolniki s PB severnovzhodne regije oceniti pojavnost posameznega NMS, prodroma in prvega NMS. V analizo je bilo vključenih 168 bolnikov, ki so v celoti zaključili ocenjevanje MS in NMS.

Pojavnost posameznega NMS je bila primerljiva z mednarodnimi raziskavami. Vsi bolniki so poročali o vsaj enem NMS, povprečno število NMS pri posameznem bolniku je bilo 6,9.

Ključne besede: Nemotorični simptomi, pojavnost, prodromi, Parkinsonova bolezen

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene več kot 3 % starejših od 70 let (1). Diagnoza temelji na kliničnih kriterijih, ki zahtevajo prisotnost motoričnih simptomov in znakov (MS), ne vključujejo pa nemotoričnih simptomov in znakov (NMS)(2). Slednji so dokazano del kliničnega spektra PB in se pri pomembnem deležu bolnikov pojavijo vrsto let pred MS, z napredovanjem bolezni pa lahko postanejo prevladujoči simptomi in predstavljajo glavno breme bolezni (3). Vpliv NMS na kakovost življenja bolnikov s PB je lahko večji od vpliva MS (4), zato je dobro poznavanje NMS zelo pomembno, hkrati pa nam daje priložnost za zgodnejše odkrivanje PB in potencialno zdravljenje z zdravili v prihodnosti, ki bodo vplivala na potek bolezni (2). Nevroanatomsko lahko NMS razdelimo na simptome možganske skorje, bazalnih jeder, možganskega debla, perifernega živčnega sistema itd. (3). Večina je posledica nevrodegenerativnega procesa, lahko pa so neželeni učinek terapije. Razvijejo se lahko v vseh fazah bolezni, REM (angl. *Rapid Eye Movement*), vedenjska motnja spanja (angl. *REM Behavior Disorder* – RBD), zaprtje, depresija in motnje vožnje pa se lahko pojavijo več let pred MS (6). Zato se je oblikoval koncept predklinične/asimptomatske in prodromalne/predmotorične PB, za katero so značilni številni NMS (7). V tej fazi bolezni, ki se lahko razteza v čas 20 let pred diagnozo, naj bi bila 2 % splošne populacije med 65 in 69 letom, odstotek pa z višjo starostjo le še narašča (8).

Klinično izražanje številnih NMS je posledica različne stopnje nalaganja Lewyjevih teles in s tem degeneracije v različnih predelih centralnega in perifernega živčnega sistema (9). Poleg dopaminergičnega so prizadeti še drugi nevrottransmiterski sistemi, kombinacija prizadetosti več nevrottransmiterskih sistemov pa je povezana z izražanjem različnih NMS fenotipov (10).

Namen naše raziskave je bil med slovenskimi bolniki s PB severnovzhodne regije oceniti pojavnost posameznega NMS, prodroma in prvega NMS.

METODE RAZISKOVANJA

Raziskava je bila izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo in odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka odločbe 0120-509/2019/04, datum odobritve 18. 11. 2019).

K raziskavi smo povabili vse bolnike s PB, ki so bili v obdobju od leta 2013 do 2023 pregledani v ambulantni za ekstrapiramidne bolezni Klinike za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor oz. so bili v tem času hospitalizirani na Kliniki za nevrologijo.

Vključitveni kriteriji so bili diagnoza idiopatske PB (diagnostični kriteriji *UK PD Society Brain Bank*)(11), starost > 18 let, ocena po Hoehn in Yahr (H&Y) 1–5. Izključili smo bolnike z atipičnim parkinsonizmom, sekundarnim parkinsonizmom, bolnike z oceno po MoCA < 20 in diagnozo aktivne psihoze.

Z metodo ustnega in pisnega anketiranja (s strani zdravnika voden intervju, strukturirani anketni vprašalnik, osnovan za namen raziskave) in vpogleda v podatkovno zbirko Medis smo zbrali demografske podatke o preiskovancih in podatke o pojavnosti posameznega NMS (prodromalni, prvi in v poteku celotne bolezni). Podatke smo zbirali v skladu z raziskovalnimi kriteriji MDS (angl. *Movement Disorder Society*)(8).

Posamezne simptome in znake smo ocenili po ocenjevalnih lestvicah, ki so bile preverjene pri skupini bolnikov s PB in so bile priporočene s strani delovne skupine MDS. Za oceno NMS smo uporabili Lestvico za oceno nemotoričnih simptomov in znakov Parkinsonove bolezni NMSS (angl. *Non-motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease*) (12), Montrealsko lestvico spoznavnih sposobnosti MoCA (angl. *Montreal Cognitive Assessment*) (13), Hamiltonovo lestvico za oceno depresije HAM-D (angl. *Hamilton Depression Scale*) (14), Hamiltonovo lestvico za oceno anksioznosti HAM-A (angl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*) (15), Epworthovo lestvico zaspanosti ESS (angl. *Epworth Sleepiness Scale*) (16) in Starksteinovo lestvico apatije SAS (angl. *Starkstein Apathy Scale*) (17).

Za oceno motorične prizadetosti smo uporabili lestvico MDS-UPDRSIII (angl. *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III*), za oceno napredovanja bolezni pa lestvico H&Y (18). Vse bolnike smo testirali v fazi vklopa. Po metodi Tomlinsona s sod. (19) smo izračunali ekvivalentne dnevne odmerke levodope za vsa dopaminergična zdravila.

Statistična analiza je bila izvedena s pomočjo odprte statistične programske opreme Jamovi in knjižnice SciPy za programski jezik Python.

REZULTATI

Z iskanjem v bazi podatkov Medis smo identificirali 300 posameznikov, ki so izpolnjevali vključitvene in izključitvene kriterije. 204 od 300 bolnikov je bilo pripravljenih sodelovati in so podpisali informirano soglasje. Analiza je vključila 168 bolnikov, ki so v celoti zaključili ocenjevanje MS in NMS. Demografske in klinične značilnosti celotne kohorte so predstavljene v tabelah 1–4.

Tabela 1: Pojavnost posameznega NMS	
NMS (%)	N (%)
Slinjenje	38 (22,6%)
Motnja voha	54 (32,1%)
Disfagija	36 (21,4%)
Slabost/bruhanje	40 (23,8%)
Zaprto	75 (44,6%)
Motnje mokrenja	81 (48,2%)
Motnje spolne funkcije	97 (57,7%)
Omotica	94 (56,0%)
Motnje spanja	121 (72,0%)
Prekomerno potenje	48 (28,6%)
Diplopija	21 (12,5%)
Bolečina	86 (51,2%)
Depresija	91 (54,2%)
Anksioznost	78 (46,4%)
Psihoza	27 (16,1%)
Kognitivna motnja	102 (60,7%)
Apatija	53 (31,5%)

Tabela 2: Pojavnost prvega NMS	
NMS (%)	N (%)
Motnja voha	32 (19,0%)
Zaprto	33 (19,6%)
Motnje mokrenja	2 (1,2%)
Motnje spolne funkcije	8 (4,8%)
Omotica	9 (5,4%)
Motnje spanja	27 (16,1%)
Prekomerno potenje	10 (6,0%)
Bolečina	9 (5,4%)
Depresija	19 (11,3%)
Anksioznost	13 (7,7%)
Kognitivna motnja	4 (2,4%)

59,9 % udeležencev raziskave je bilo moških, povprečna starost je bila 71,7 let, s povprečno starostjo ob diagnozi 65,45 let. 85,7 % bolnikov je bilo desničarjev. 73,2 % bolnikov je zaključilo vsaj srednjo šolo (stopnja 3 in višje po ISCED). Družinska obremenjenost je bila prisotna pri 16,1 % bolnikov.

Tabela 3: Prodromi	
	Vsi (N = 168) (100 %)
RBD	49 (29,2%)
Motnje voha	46 (27,4%)
Zaprto	51 (30,4%)
EDS	15 (8,9%)
Hipotenzija	23 (13,7%)
Motnje spolne funkcije	29 (17,3%)
Motnje mokrenja	17 (10,1%)
Depresija	39 (23,2%)
Število prodromov	2,2 ± 1,34
Število NMS	6,88 ± 3,21

Tabela 4: Klinične ocene	
	Vsi (N = 168) (100 %)
MoCA	25,77 ± 2,55
HAM-A	6,05 ± 5,32
HAM-D	6,95 ± 5,61
UPDRS III	37,37 ± 10,96
H&Y	2,45 ± 0,70
LED	725,00 ± 285,76
ESS	6,72 ± 4,24
SAS	11,35 ± 6,39
NMSS	59,38 ± 36,94

RAZPRAVA

Pojavnost posameznega NMS v naši raziskavi je bila primerljiva z drugimi večjimi mednarodnimi raziskavami. V slednjih je sicer bil razpon pojavnosti – še posebej pri določenih NMS – zelo širok. Izsledke posameznih raziskav s tega področja sicer zaradi različnih metodoloških pristopov težko primerjamo. Najpogostejši NMS pri naših bolnikih so bile motnje spanja, ki so bile prisotne pri 72 % bolnikov, sledile so kognitivne motnje, ki so bile prisotne pri 60,7 % bolnikov in motnje spolne funkcije, ki so bile prisotne pri 57,7 % bolnikov.

Motnje spanja

Nespečnost je s pojavnostjo okrog 37 % najpogostejša motnja spanja pri bolnikih s PB (20). Težavo jim predstavlja predvsem vzdrževanje spanca s pogostimi prebujanji in drobljenjem. Dejavniki tveganja za razvoj nespečnosti so ženski spol, trajanje bolezni in prisotnost anksiozno-depresivne motnje (21). Sindrom nemirnih nog (angl. *Restless Leg Syndrome* – RLS) je senzorično-motorična motnja, za katero je značilna nuja po premikanju nog. Povezana je z neprijetnimi občutki, ki izginejo, ko bolnik premakne noge. RLS prizadene 15 % bolnikov s PB in se lahko začne pred MS (22). Periodični gibi okončin (angl. *Periodic Limb Movements*– PLM) so stereotipni, ponavljajoči se gibi okončin, še posebej nog, ki povzročajo nespečnost. Za bolezensko štejemo več kot 15 gibov na uro med spanjem. Bolniki se gibov pogosto ne zavedajo. Pojavnost PLM se povečuje s starostjo in je ocenjena med 25 in 58 % (21). Čezmerna dnevna zaspanost (angl. *Excessive Daytime Sleepiness* – EDS) je definirana kot nezmožnost vzdrževanja budnosti čez dan, posledica katere je nenadna in nenadzorovana zaspanost brez zavedanja bolnika. EDS prizadene med 21 in 76 % bolnikov s PB, z letno incidenco 6 % in je dokazano povezana s stopnjo motorične prizadetosti, kognitivnim upadom in demenco, pogostejšimi halucinacijami, zdravljenjem z antihistaminiki, anksiolitiki, antidepresivi in daljšim zdravljenjem z levodopo ter dopaminskimi agonisti (23).

Ocena pojavnosti motenj spanja v naši raziskavi vključuje celoten spekter motenj spanja brez podanalize posameznih fenotipov. Glede na svetovno literaturo so motnje spanja za psihiatričnimi simptomi drugi najpogostejši NMS pri bolnikih s PB, s pojavnostjo okrog 64 % (22). Večina bolnikov s PB na določeni točki poteka bolezni navaja težave s spancem, tretjina jih opredeli kot zmerne do hude (24). Motnje spanja kot prvi NMS so bile v naši raziskavi glede na pogostost s 16,1% na tretjem mestu, takoj za zaprtostjo in motnjami voja.

Kognitivne motnje

Kognitivni upad pri PB se lahko pojavi pred tipičnimi MS in močno poslabša kakovost življenja bolnikov. Povezan je z Lewyjevim telescem v možganski in limbični skorji, z amiloidnimi plaki in centralnim holinergičnim primanjkljajem ter z motnjo frontostriatalnih dopaminergičnih poti (25). Za blag kognitivni upad (angl. *Mild Cognitive Impairment* – MCI) je značilno, da še nima bistvenega vpliva na dnevne aktivnosti bolnika in da ni posledica normalnega staranja (9). Demenca ima številne vzroke in se kaže z mozaikom kognitivnih težav, ki vključuje spominske motnje, kognitivno upočasnjevanje, motnjo frontalnih izvršilnih funkcij, spremembo osebnosti, vidno-prostorske težave in motnje pozornosti (26). Dejavniki tveganja za razvoj demence pri PB so višja starost, moški spol, nižji družbenoekonomski status in izobrazba, težja motorična prizadetost, sočasne halucinacije in depresija, motnje avtonomnega živčnega sistema in slabša začetna ocena na kognitivnih testih. Demenca pri PB je pomemben dejavnik tveganja za namestitve v dom starejših občanov in smrt (27).

Tudi ocena pojavnosti kognitivnih motenj v naši raziskavi vključuje širok razpon slednjih; od subjektivne pritožbe do demence (prag vključitve MoCA ≥ 20). Glede na druge epidemiološke raziskave ima MCI približno četrtna bolnikov s PB, v 20 % je prisoten že ob diagnozi (27). Glede na začetno starost, motorično prizadetost, kognitivne funkcije in okolje (bolnišnično, domače) je pojava demence pri bolnikih s PB 20–83 %. V povprečju je ocenjena na 40 %, kar je šestkrat več od zdrave populacije brez PB (28).

NMS, povezani z genito-urinarnim sistemom

Nedavna velika epidemiološka raziskava je ocenila pojavnost motenj spolne funkcije pri 52,1 % bolnikov s PB. Moški spol je bil pogosteje prizadet, erektilna disfunkcija je bila najpogostejša motnja. Pri ženskah je bila najpogostejša težava nedoseganje orgazma in težave z libidom (29). Težave so pogosto posledica simptomov in znakov PB. MS, kot sta tremor in rigor, otežijo sam akt; motnje finih motoričnih gibov onemogočajo intimno dotikanje, prekomerno potenje, slinjenje, hipomimija naredijo bolnika manj privlačnega (30).

Simptomi spodnjega urinarnega trakta prizadenejo 35 do 70 % bolnikov s PB (31). Najpogostejši simptom je nikturija, s pojavnostjo več kot 60 %, ki pa se pogosto prekriva z motnjami spanja, zato je pojavnost težko oceniti. Sledi urgenca s pojavnostjo 33–54 %. Urinska inkontinenca se pri bolnikih s PB pojavlja dvakrat pogosteje, njena pojavnost je ocenjena na 27 do 39 % (32). Motnje mokrenja so bile v naši raziskavi prisotne pri 48,2 % bolnikov, kot prodrom pri 10,1 % in kot prvi NMS pri 1,2 % bolnikov.

Nemotorični simptomi s področja psihiatrije

Nevropsihiatrični simptomi, kot sta depresija in anksioznost, so najpogostejši NMS (33). Depresija je najpogostejša psihiatrična motnja PB, pojavi se lahko kadar koli v poteku bolezni, pojavnost je po nekaterih raziskavah do 90-odstotna (34). Večje tveganje za razvoj depresije imajo ženske, bolniki s pozitivno družinsko anamnezo in drugimi pridruženimi psihiatričnimi motnjami ter bolniki s pridruženo motnjo avtonomnega živčnega sistema, motoričnimi fluktuacijami, pogostejšimi in hujšimi MS in NMS ter bolniki z dalj časa potekajočo napredujočo boleznijo (35).

Pojavnost anksioznosti pri PB je 25–40 % (36). Pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov s PB. V 92 % poteka sočasno z depresijo. Najpogostejša sindroma sta generalizirana anksiozna motnja in panična motnja (37). Močno je povezana z motoričnimi fluktuacijami vklop/izklop; s poslabšanjem v fazi izklopov in izboljšanjem v fazi vklopov (38).

Pojavnost depresije v naši raziskavi je bila 54,2 % in anksioznosti 46,4 %. Depresija kot prvi NMS je bila glede na pogostost z 11,3 % na četrtem mestu.

Pojavnost psihoze pri bolnikih s PB je 20 do 40 %, navadno se pojavi v napredujoči fazi bolezni (39). Je edini neodvisni napovedni dejavnik tveganja za namestitev v domove starejših občanov (40). Najpogostejša manifestacija so vidne halucinacije, redkeje se lahko pojavijo tudi slušne, taktilne in olfaktorne (39). Psihoza je dokazano povezana z višjo starostjo, oslabeлим vidom, depresijo, motnjami spanja in dalj časa trajajočo boleznijo (41). Pojavnost psihoze v naši raziskavi je bila 16,1 %, nekoliko nižja v primerjavi z drugimi raziskavami, morda na račun aktivne psihoze kot izključitvenega kriterija v času presečne raziskave.

Apatija je po novi klasifikaciji od depresije in anksioznosti ločena entiteta, ki pa se lahko pojavi v kombinaciji s slednjima pri 17–42 % bolnikov s PB. Kaže se kot pomanjkanje k cilju orientiranega vedenja z izgubo motivacije, zanimanja in truda (36). Na nastanek dokazano vpliva nevrodegenerativni proces. Dejavnika tveganja za razvoj sta demenca in napredujoča motorična prizadetost, pogosteje pa se je apatija pojavila tudi pri bolnikih z globoko možgansko stimulacijo (42). V naši raziskavi je bila apatija prisotna pri 31,5 % bolnikov.

NMS s področja gastroenterologije

Zaprtje, ki se lahko pojavi 20 in več let pred diagnozo, je dokazano neodvisen dejavnik tveganja za razvoj PB (43). Pojavnost zaprtja pri bolnikih s PB je 28 do 61 %, kar predstavlja bistveno višji odstotek kot v splošni populaciji (44). V naši raziskavi je zaprtje bilo prisotno pri 44,6 % bolnikov, kot prodrom pri 30,4 % in kot prvi NMS pri 19,6 % bolnikov.

Odloženo praznjenje želodca je prisotno pri 60 do 90 % bolnikov in je povezano z višjo stopnjo motorične prizadetosti, lahko pa se pojavi že v zgodnjih fazah bolezni. Ima pomemben vpliv na farmakokinetiko dopaminergičnih zdravil in s tem na pojav motoričnih fluktuacij (45). Motnje požiranja, ki so pogosto pozni simptom PB, lahko pa se pojavijo tudi zgodaj v poteku bolezni ali kot začetni simptom, se pojavljajo pri več kot 80 % bolnikov s PB. So posledica motenega motoričnega delovanja žrela in požiralnika (46). Motnje požiranja so bile pri naših bolnikih poročane le pri 21,4 % bolnikov. Pri tem moramo upoštevati dejstvo, da je disfagija pogostejša pri napredujoči bolezni. Le pri 20,2 % bolnikov naše kohorte je bolezen trajala več kot deset let.

Slinjenje spada med pet najbolj nadležnih simptomov PB in je prisotno pri 35 do 75 % (47). Vzrok je manj pogosto požiranje zaradi zmanjšane aktivnosti poklopca. Pri 86 % bolnikov so sočasno prisotne motnje požiranja. Pri tretjini bolnikov so prisotne neme mikroaspiracije, ki dolgoročno vodijo k povečanemu tveganju za pljučnico, ki je vodilni vzrok smrti bolnikov s PB (47). Pri naših bolnikih je bilo slinjenje poročano pri 22,6 %. Če bi bilo vključenih več bolnikov z napredujočo boleznijo, bi bil odstotek najverjetneje še višji.

NMS, povezani s srčno-žilnim sistemom

Pogosta najdba pri bolnikih s PB je ortostatska hipotenzija, ki poveča dovzetnost za padce in življenje ogrožajoče poškodbe (27). Levodopa lahko povzroča hipotenzijo z diuretičnim in natriuretičnim delovanjem, nizki odmerki dopamina pa preko stimulacije receptorjev žilnih gladkih mišičnih celic povzročajo vazodilatacijo (48). V naši raziskavi je bila omotica prisotna pri 56 % bolnikov in kot prvi NMS pri 5,4 %. Hipotenzija kot prodrom je bila prisotna pri 13,7 %.

Hiperhidroza

Hiperhidroza je pri bolnikih s PB trikrat pogostejša (49). Čezmerno potenje je prisotno v področju obraza, glave in trupa, ni povezano z resnostjo bolezni, ampak s posameznimi simptomi, kot so diskinezije. Zmanjšana aktivnost žlez znojnic v področju dlani in stopal kaže na fenomen zmanjšane funkcije simpatičnega živčnega sistema v udih (50). Pri naših bolnikih je čezmerno potenje bilo poročano pri 28,6 %, kot prvi NMS pa pri 6 %.

Bolečina in motnje senzorične funkcije

Z različnimi vrstami bolečine, ki se lahko pojavijo vrsto let pred diagnozo PB ali med samim potekom, se sooča približno 40 % bolnikov s PB (51). Mišično-skeletna bolečina, ki je najpogostejša, je dokazano povezana z resnostjo simptomov PB in se pogosto najprej pojavi v obliki bolečine t. i. zamrznjenega ramena. Po drugi strani se lahko pojavi v obliki distonije stopal (51). Nevropatska bolečina se dokazano pogosteje pojavlja pri bolnikih s PB v primerjavi s kontrolami. Bolečina je povezana z depresijo in nižjo oceno po KPSS (Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti) (52). V naši kohorti bolnikov je o različnih podtipih bolečine poročalo 51,2 % bolnikov, bolečina je bila prvi NMS pri 5,4 %.

Motnje zaznavanja, prepoznavanja in ločevanja različnih vonjev so dokazano prisotne pri okrog 80 % bolnikov s PB (53). Motnja voja je bila s strani naših bolnikov poročana pri 32,1 %, kot prvi NMS pri 27,4 % in kot prodrom pri 27,4 %.

PB lahko prizadene vid na vseh področjih; osnovni senzorični funkciji (vidna ostrina, barvni vid, kontrastna občutljivost), področju dojetja (hitrost obdelovanja informacij, pozornost, prostorska orientacija, dojetje gibanja) in višjih funkcijah, kot je neverbalni spomin in konstrukcija (27). Težave z vidom so povezane z oslabelejšjo ravnotežja in hoje, vidni signal lahko izboljša zamrznitve hoje (54). Pogost je občutek suhih oči in blefaritis, pojavnost katerega je 75 %. Značilen je tanek solzni film in zmanjšana frekvenca mežikanja (55). Diplopija je bila pri naših bolnikih poročana pri 12,5 %.

Prodromi

V naši kohorti bolnikov je bil najpogostejši prodrom zaprtje, ki je bilo prisotno pri 30,4 % bolnikov, sledil je RBD, ki je bil prisoten pri 29,2 % bolnikov in motnje voja pri 27,4 %. Nedavni sistematični pregled in metaanaliza sta ugotovila pojavnost zaprtja v prodromalni PB pri 20 % (56). Pojavnost RBD pri bolnikih s PB je glede na različne raziskave ocenjena med 15 in 60 % (57) in se pogosto pojavi pred MS. Več kot 80 % bolnikov z RBD bo v določeni točki razvilo eno izmed sinukleinopatij, najpogostejše PB in LBD (angl. *Lewy Body Dementia*) (21). Glede na svojo visoko specifičnost ima RBD v primerjavi z drugimi prodromalnimi označevalci najvišjo pozitivno napovedno vrednost razvoja PB (57). Nosi višje tveganje za razvoj demence in halucinacij in je povezan z ne-tremor dominantnim motoričnim fenotipom ter ima relativno slabo prognozo (57). Glede na nekatere raziskave naj bi vsaj subklinična motnja voja bila prisotna v zgodnjih fazah bolezni pri kar 90 % bolnikov (59). V eni raziskavi se 72 % bolnikov s PB ni zavedalo svoje okvare voja, 63 % bolnikov pa je precenilo svoje zmožnosti zaznavanja vonjav (60).

Število NMS

98,6 % bolnikov s PB ima vsaj en NMS; povprečno število NMS pri posameznem bolniku je 7,8. Število narašča s trajanjem in napredovanjem bolezni (22). V naši raziskavi so vsi bolniki (100 %) poročali o vsaj enem NMS; povprečno število NMS pri posameznem bolniku je bilo 6,9. Ugotovili smo postopno večanje povprečnega števila NMS z daljšim trajanjem bolezni.

ZAKLJUČEK

NMS so pomemben del PB, kar smo ugotovili tudi z našo raziskavo. Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so imeli vsaj en NMS; pojavnosti posameznega NMS se bile primerljive s pojavnostmi v raziskavah v mednarodnem prostoru. Dobro poznavanje in s tem boljše odkrivanje NMS nam omogoča boljše, bolj ciljano, zgodnejše in učinkovitejše zdravljenje posameznega NMS in fenotipov PB, dalo nam bo potencialno možnost zgodnejšega odkrivanja PB in zdravljenja z razvijajočimi se nevroprotektivnimi učinkovinami. Menimo, da bi lahko izbrane NMS v prihodnosti vključili v napovedne modele za razvoj PB.

LITERATURA

- Marino BLB, de Souza LR, Sousa KPA, Ferreira JV, Padilha EC, da Silva CHTP, et al. Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2019 Nov 5;20(9):754–67.
- Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2018 Jun 1;17(6):559–68.
- Visser M, van Rooden SM, Verbaan D, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255(10):1580–7.
- van Uem JMT, Marinus J, Canning C, van Lummel R, Dodel R, Liepelt-Scarfone I, et al. Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease—A systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Feb 1;61:26–34.
- Stacy M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*. 2011 Sep 30;121(sup2):9–17.
- Lee HM, Koh SB. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *JMD*. 2015 May 31;8(2):92–7.
- Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27(1):54–60.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015 Oct 16;30(12):1600–11.
- Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct 3;14(5):310–22.
- Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*. 2011 Nov 11;27(1):8–30.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992 Mar 1;55(3):181 LP – 184.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders*. 2007 Oct 15;22(13):1901–11.
- Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1738–45.
- Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, Marsh R, Silburn PA, O'Sullivan JD, et al. Validity of Hamilton depression inventory in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 Feb 15;22(3):399–403.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: A validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Movement Disorders*. 2011 Feb 15;26(3):407–15.
- Kurtis MM, Balestrino R, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Martinez-Martin P. A Review of Scales to Evaluate Sleep Disturbances in Movement Disorders. *Front Neurol*. 2018 May 29;9:369.

17. Pedersen KF, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Møller SG, Brønneck K. Psychometric Properties of the Starkstein Apathy Scale in Patients With Early Untreated Parkinson Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;20(2):142–8.
18. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
19. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010 Nov 15;25(15):2649–53.
20. Lauretani F, Testa C, Salvi M, Zucchini I, Giallauria F, Maggio M. Clinical Evaluation of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sci*. 2023 Apr 1;13(4).
21. 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. *Front Neurol*. 2017;8(FEB):1–15.
22. Paolo B, Angelo A, Carlo C, Roberto M, Letterio M, P. AT, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009 Jun 9;24(11):1641–9.
23. Shen Y, Huang JY, Li J, Liu CF. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):974–81.
24. Elise T, P. LJ, Karen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004 Nov 4;13(6):895–9.
25. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062–9.
26. Muzerengi S, Lewis H, Edwards M, Kipps E, Bahl A, Martinez-Martin P, et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: an underdiagnosed problem. *Aging health*. 2006 Dec 1;2(6):967–82.
27. Uc EY, Tippin J, Chou KL, Erickson BA, Doerschug KC, Jimmeh Fletcher DM. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur Neurol Rev*. 2012;7(1):35–40.
28. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar 1;5(3):235–45.
29. Kinatader T, Marinho D, Gruber D, Hatzler L, Ebersbach G, Gandor F. Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease and Their Influence on Partnership—Data of the PRISM Study. *Brain Sci*. 2022 Feb 1;12(2).
30. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Nov;4(6):375–83.
31. Kristian W, Anne-Marie S, Hans S, K. NK, Lene W. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2006 Jan 9;25(2):116–22.
32. Kristian W, Anne-Marie S, Hans S, K. NK, Lene W. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2006 Jan 9;25(2):116–22.
33. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb 1;36(1):93–104.
34. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2016;87(4):426–37.
35. He Q, Johnston J, Zeitlinger J, City K, City K. Revisión sistemática de los Trastornos asociados con la Depresión y la Ansiedad en Ancianos adultos con EP. *HHS Public Access*. 2014;33(4):395–401.
36. Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(5):549–62.
37. Pontone GM, Williams JR, Anderson K, Chase G, Goldstein S, Grill S, et al. Prevalence of Anxiety Disorders and Anxiety Subtypes in Patients With Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2009;24(9):1333–8.
38. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):408 LP – 413.
39. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733–745. *Am J Ophthalmol*. 2000 Aug 1;130(2):261–2.
40. Chou KL, Fernandez HH. Combating psychosis in Parkinson's disease patients: the use of antipsychotic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Apr 1;15(4):339–49.
41. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001 Jun 1;70(6):727 LP – 733.
42. Kirsch-Darrow L, Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Foote KD, Bowers D. The trajectory of apathy after deep brain stimulation: From pre-surgery to 6 months post-surgery in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Mar 1;17(3):182–8.
43. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 2009;73(21):1752–8.
44. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson ' s Disease. 2015;5:681–97.
45. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1–2):69–73.
46. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Feb 1;2(2):107–16.
47. Rana AQ, Yousuf MS, Awan N, Fattah A. Impact of Progression of Parkinson's Disease on Drooling in Various Ethnic Groups. *Eur Neurol*. 2012;67(5):312–4.
48. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1247 LP – 1255.
49. Lesley S, Anette S, Ramchandran V, R. BB, Andrew L, Niall Q. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003 Sep 26;18(12):1459–63.
50. Pedro S, Josep VS, Arthur EJ, R.M. RC, Irênio G. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006 Jun 13;21(10):1744–8.
51. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011 Sep 23;27(4):485–91.
52. Rana AQ, Kabir A, Jesudasan M, Siddiqui I, Khondker S. Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Nov 1;115(11):2313–7.
53. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):490–4.
54. Donovan S, Lim C, Diaz N, Browner N, Rose P, Sudarsky LR, et al. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(4):240–5.
55. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):177 LP – 180.
56. Yao L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X. Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2023 Feb 1;86(1):34–44.
57. Kim Y, Kim YE, Park EO, Shin CW, Kim HJ, Jeon B. REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;47:6–13.
58. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72(15):1296–300.
59. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun;8(6):329–39.
60. White TL, Sadikot AF, Djordjevic J. Metacognitive knowledge of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2016 Apr 1;104:1–6.

PRISTOPI ZDRAVLJENJA SIALOREJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Tadeja Hernja Rumpf

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

IZVLEČEK

Sialoreja, znana tudi kot hipersalivacija ali čezmerno izločanje sline, je pogosta nevrološka težava, ki jo bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB) ocenjujejo kot eno najbolj obremenjujočih. Posledično lahko pri bolnikih opazimo celo paleto negativnih psiholoških in socialnih učinkov, kar postopoma kvarno vpliva na bolnikovo samopodobo in usmerja v socialno izolacijo. Za izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja je ključnega pomena celostna multidisciplinarna obravnava. Razpoložljivi so učinkoviti in varni pristopi zdravljenja sialoreje. Prvi korak je ozaveščanje in izobraževanje bolnikov s PB, njihovih skrbnikov in negovalcev, kar pripomore k zgodnejšemu prepoznavanju in zdravljenju sialoreje. Prispevek predstavi ugotovitve sistematičnih pregledov literature o učinkovitosti različnih pristopov zdravljenja sialoreje. Pomembno je vključiti tako nefarmakološke kot farmakološke ukrepe, kjer igra ključno vlogo zdravljenje z botulinskim toksinom.

Ključne besede: sialoreja, Parkinsonova bolezen, zdravljenje, botulinski toksin

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična in progresivna nevrodegenerativna bolezen, pri kateri pride do propada dopaminergičnih nevronov v substantia nigra, pars compacta (SNpc) in posledično nastanka motoričnih in nemotoričnih simptomov (1). Sialoreja, znana tudi kot hipersalivacija ali čezmerno izločanje sline, je pogosta nevrolška težava, ki jo bolniki s PB ocenjujejo kot eno najbolj obremenjujočih. Slina se širi proti robu ustnic ali proti žrelu. Hipersalivacija lahko privede do negativnih psiholoških in socialnih učinkov, kar preide v socialno izolacijo, poleg tega pa povečuje breme za negovalce. Pogosti drugi zapleti so slaba ustna higiena, težave pri prehranjevanju in pitju, motnje spanja, kot tudi povečanje tveganja za smrt zaradi aspiracijske pljučnice (1,2). Prevalenca znaša 32 do 74 % (2).

Patofiziološki mehanizem sialoreje

Slina je po večini sestavljena iz vode (99,5 %), anorganskih soli in encimov (0,2 %) ter beljakovin (0,3 %). Ima več funkcij, kot so mazanje, vlaženje, imunost, zobna higiena, pomoč pri prebavi ter ohranjanje homeostaze. Sintetizirajo in izločajo jo žleze slinavke, ki jih oživčuje avtonomno živčevje. Glavne žleze slinavke predstavljajo trije pari velikih žlez slinavk, in sicer parotidne, submandibularne in sublingvalne žleze. Če se stimulira parasimpatično živčevje, se izloči več sline; kadar pa se stimulira simpatično, se izloči manj sline. Običajna dnevna proizvodnja sline se giblje med 0,5–1,5 litra, pri čemer je pretok 0,3–0,4 ml/min (3). Požiranje je zapleten fiziološki proces, ki nam omogoča uživanje hrane in tekočine. Pri požiranju sodelujejo mišice žvekalke, mišice ustnic, lic, ustnega dna, jezika, žrela, požiralnika, posredno pa tudi notranje in zunanje mišice grla (4). Delovati morajo usklajeno in znotraj natančnih časovnih okvirjev. Akt požiranja razdelimo na štiri zaporedne faze: oralno pripravljalo, oralno transportno, faringealno in ezofagealno. Prvi dve sta zavestni, zadnji dve pa refleksni. Slinjenje iz sprednjega dela ust je posledica neusklajenosti jezičnih mišic, ki preprečujejo prehod sline v orofarinks skozi usta zaradi izrazitega zmanjšanja refleksa požiranja. Prav tako ima velik vpliv sam položaj glave in trupa navzpred (3). Z napredovanjem bolezni napreduje tudi sialoreja.

Ocenjevanje

Za boljšo kakovost bolnikovega življenja je ključnega pomena multidisciplinarna obravnava, kar je načelo biopsihosocialnega modela. Simptomi sialoreje se lahko ocenjujejo subjektivno preko pogovora z bolnikom in/ali skrbnika ter z opazovanjem. Uvodnemu razgovoru sledi podrobnejša klinična ocena. Preveri se stabilnost čeljusti, zobne nepravilnosti, zamašitev nosu, morebitna hipertrofija mandljev, gibanje/velikost jezika, težave z zobmi in dlesnimi. Opravi se podroben pregled, vključno z ravno budnostjo, stanjem prehrane in hidracije, držo glave ter vedenjskim in čustvenim stanjem pacienta. Logoped opravi še klinično oceno hranjenja (pitja) in požiranja. Za ugotavljanje prisotnosti sialoreje je dostopnih več vprašalnikov in lestvic. Lestvica angl. *Drooling Severity and Frequency Scale* (DSFS) je preverjeno ocenjevalno orodje za kvalitativni opis in dokumentiran rezultat resnosti in pogostosti sialoreje pri PB. Uporabljata se še lestvici angl. *Drooling Impact Scale* in *Visual Analogue Scale* za oceno resnosti sialoreje. Zadnje raziskave kažejo, da je lestvica angl. *Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's Disease* (ROMP) edina validirana lestvica za oceno nemotoričnih simptomov pri bolnikih s PB. Vpliv na kakovost življenja ocenjujemo s Parkinsonovim vprašalnikom o bolezni (PDQ-39) in Vprašalnikom o nemotoričnih simptomih (NMSQ) (5).

Metode

Pregled znanstvene literature je oblikovan na način sistematičnega pregleda literature po sistemu PRISMA. Za zbiranje podatkov že obstoječih raziskav smo uporabili tuje in domače podatkovne baze podatkov (PubMed, Google Scholar, ProQuest, PEDro). V iskalniku so bile uporabljene besede »sialorrhea«, »Parkinson's disease«, »treatment«. Vključeni so bili prosto dostopni znanstveni članki v angleškem jeziku.

Rezultati

Primarni pregled podatkovne baze je zajel vse objave do marca 2024. V pregled so bili vključeni sistematični pregledni članki randomiziranih kontroliranih poskusov, objavljeni v angleškem jeziku z metaanalizo ali brez nje, ki so ugotavljali pristope zdravljenja sialoreje pri bolnikih s PB. Po pregledu povzetkov je bilo v pregled literature vključenih 13 prispevkov, ki so podali želene informacije.

ZDRAVLJENJE SIALOREJE PRI BOLNIKI S PB

Glavni cilj zdravljenja je ohraniti splošno zdravje in vlažnost v ustni votlini ter hkrati zmanjšati hipersekrecijo. To je odvisno od številnih dejavnikov, kot so kognitivni in duševni status pacienta ter položaj glave. Obstajata dva glavna pristopa k zdravljenju sialoreje: nefarmakološki in farmakološki pristop.

Nefarmakološki pristop vključuje izobraževanje bolnikov in skrbnikov. Splošno svetovanje naj bo namenjeno požiranju, prehrani, drži in hidraciji.

a) Prepoznavanje in zdravljenje reverzibilnih dejavnikov

Določena zdravila lahko povzročijo sialorejo (antipsihotiki, kot je npr. klopazipin; antiholinesteraze, kot npr. rivastigmin; piridostigmin; pilokarpin). Dehidracija lahko prav tako vpliva na čezmerno izločanje sline. Bolnike je treba usmerjeno spodbujati k izboljšanju dnevnega vnosa tekočine. Kislo sadje in alkohol spodbujata proizvodnjo sline, zato svetujemo, da se njun vnos omeji.

b) Vedenjska terapija in trening orofacialnih mišic

Vedenjska terapija temelji na predpostavki, da je vedenje naučeno, kar pomeni, da se lahko motečega vedenja odučimo in ga nadomestimo z ustrežnejšim, bolj funkcionalnim vedenjem. Bolniki se lahko izučijo ustreznega rednega požiranja in/ali pitja tekočin (na voljo so aplikacije, kot je npr. *Swallow Prompt*, ki jih je mogoče prenesti na osebne mobilne naprave in pametne ure). Druge vaje so usmerjene v izboljšanje moči in funkcije orofacialnih mišic, učenje tehnik zapiranja ustnic in gibanja jezika ter spodbujanje navadnega brisanja kotov ustnic in brade.

c) Senzorična stimulacija

Predstavlja podporo preprostim tehnikam za povečanje ustne stimulacije in spodbujanje rednega požiranja, npr. žvečenje žvečilnih gumijev, lizanje lizike, pastil ali trdih bombonov spodbudi pretok sline in zmanjša viskoznost le-te.

c) Fizioterapija, korekcija drže

Dobra drža s pravilnim in ozaveščenim nadzorom trupa in glave zagotavlja osnovo za izboljšanje nadzora nad slinjenjem in požiranjem. Pogosto se tudi priporoča uporaba invalidskega vozička, ki stimulira nagib glave nazaj za izboljšanje drže pacienta.

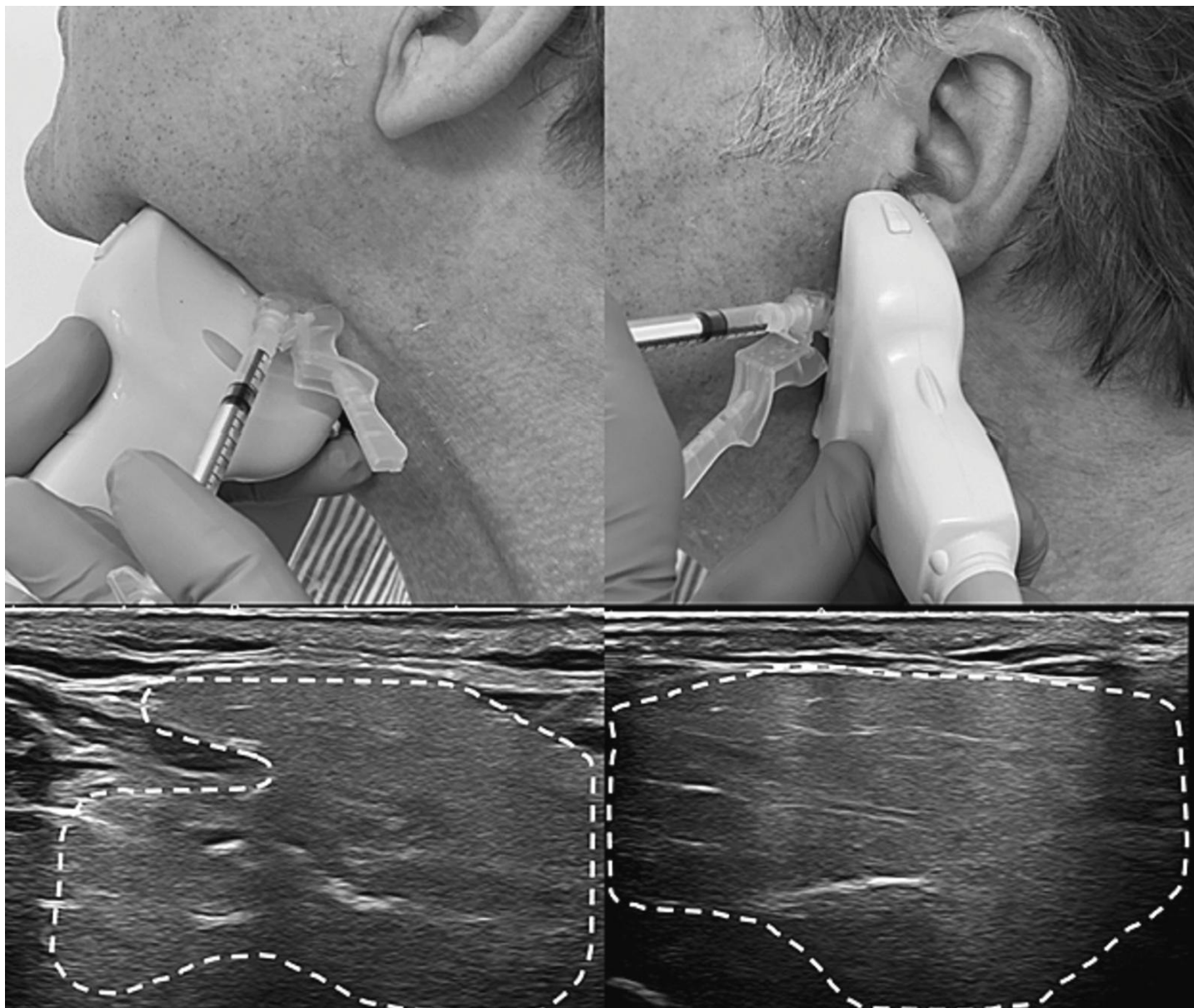
d) Logopedška obravnava

Za doseg dobrih rezultatov je zelo priporočljiv čim hitrejši začetek logopedške obravnave. Terapevtski ukrepi so usmerjeni v trening orofacialnih mišic in posameznih faz požiranja, uvajanje ustreznih kompenzacijskih strategij požiranja ter včasih tudi v učenje posebnih manevrov požiranja, s katerimi želimo funkcijo požiranja izboljšati ter s tem zmanjšati možnosti aspiracije in njenih posledic.

Farmakološki pristop

a. Botulinski toksin

Zdravilo prvega izbora za zdravljenje sialoreje je botulinski toksin (BONT-A) (1,6). Botulinski nevrotoksin je dvoverižni protein in del kompleksnejšega toksina, produkta bakterije *Clostridium botulinum* z visoko specifičnostjo za vezavo na holinergične receptorje. Po injiciranju v žleze slinavke se molekula toksina internalizira v vezikularnih mešičkih in cepi proteine potrebne za spajanje veziklov (kompleks SNARE). Preko tega delovanja zavira oziroma preprečuje presinaptično sproščanje acetilholina v parasimpatičnih ganglijah (3,8). Injiciranje BONT-A je splošno sprejeta in klinično uveljavljena metoda zdravljenja sialoreje, ki je bila prvič uporabljena leta 2000 (9). Botulinski toksin je učinkovit in minimalno invaziven z nekaj blažjimi stranskimi učinki, če se daje pod ultrazvočnim nadzorom (10-14). S tem preprečimo naključno poškodbo drugih anatomskih struktur, kot so obrazni živec (med vbrizgavanjem v parotidno žlezo) in obrazne žile (med vbrizgavanjem v submandibularno žlezo) (slika1). Priporočeni odmerek incobotulinum toksina je 100 enot (30 enot v vsako parotidno žlezo, 20 enot v vsako submandibularno žlezo), ki se ponavlja na 16 tednov (10-15).



Slika 1: Prikaz ultrazvočno vodenega injiciranja botulinškega toksina v submandibularno žlezo (levo) in parotidno žlezo (desno) (10).

b. Antiholinergiki

Zdravila z močnimi antimuskarinskimi učinki se lahko uporabijo za zmanjšanje hipersalivacije (3). Blokada holinergičnih receptorjev učinkovito zmanjša proizvodnjo sline, vendar pomanjkanje selektivnosti pogosto povzroči neželene centralne in periferne stranske učinke, kot so vrtoglavica, zaspanost, razdražljivost, nemirnost, sinusna tahikardija, zamegljen vid, zaprtje, zadrževanje urina, zmedenost in motnje spoznavnih sposobnosti. Zato se priporoča previdnost uporabe antiholinergičnih zdravil, predvsem pri pacientih z napredujočim kognitivnim upadom in pri pacientih s halucinacijami in blodnjami (1,3).

Rezultati kratkoročnih študij kažejo, da bolniki transdermalni skopolamin, uporabljen kot obliž za uho, dobro tolerirajo, vendar je njegova uporaba omejena zaradi stranskih učinkov (1,14).

ZAKLJUČEK

Sialoreja, znana tudi kot hipersalivacija ali čezmerno izločanje sline je pogosta nevrolška težava pri bolnikih s PB. Kljub visoki prevalenci (32 do 74 %) je pogosto spregledana. Za boljšo kakovost bolnikovega življenja je ključnega pomena multidisciplinarna obravnava s holističnim pristopom. Na voljo so učinkoviti in varni pristopi zdravljenja. Prvi korak predstavlja ozaveščanje in izobraževanje bolnikov s PB, njihovih skrbnikov in negovalcev, kar pripomore k zgodnejšemu prepoznavanju in zdravljenju sialoreje. Pomembno je vključiti tako nefarmakološke kot farmakološke ukrepe, kjer igra ključno vlogo zdravljenje z botulinskim toksinom. Injiciranje botulinskega toksina v žleze slinavke v kombinaciji z logopedsko in fizioterapevtsko obravnavo je najučinkovitejši terapevtski pristop k zdravljenju sialoreje z manj stranskih učinkov kot uporaba antiholinergikov.

LITERATURA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's Disease in Adults: NICE Guideline NG71. London, GB: NICE; 2017 [citirano 2024 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
2. Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Nov 28;12.
3. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins*. 2020 Oct 31;12(11):691.
4. Kwon M, Lee J-H. Oro-Pharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders. *J Mov Disord*. 2019 Sep 30;12(3):152–60.
5. Nascimento D, Carmona J, Mestre T, Ferreira JJ, Guimarães I. Drooling rating scales in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Oct;91:173-180.
6. NICE (National Institute for Health & Care Excellence). Oct 2019. Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea. TA605 [citirano 2024 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta605>.
7. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Mestre T, Appel-Cresswell S, Kalia SK, Schoffer K, Zurowski M, Postuma RB, Udow S, Fox S, Barbeau P, Hutton B. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019 Sep 9;191(36):E989-E1004.
8. Ruiz-Roca JA, Pons-Fuster E, Lopez-Jornet P. Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Mar 6;8(3):317
9. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):244-7.
10. Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2023 Oct 11;9:100223. .
11. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-198.
12. Loens S, Brüggemann N, Steffen A, Bäumer T. Localization of Salivary Glands for Botulinum Toxin Treatment: Ultrasound Versus Landmark Guidance. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Dec 30;7(2):194-198.
13. Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, Winterholler M, Bavikatte G. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. *Neurol Ther*. 2019 Dec;8(2):273-288.
14. Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, Ochudlo S, Banach M, Pagan F, Flatau-Baqué B, Csikós J, Cairney CJ, Blitzer A. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991.
15. Metta V, Chung-Faye G, Ts Benamer H, Mrudula R, Goyal V, Falup-Pecurariu C, Muralidharan N, Deepak D, Abdullaheem M, Borgohain R, Chaudhuri KR. Hiccups, Hypersalivation, Hallucinations in Parkinson's Disease: New Insights, Mechanisms, Pathophysiology, and Management. *J Pers Med*. 2023 Apr 23;13(5):711.

SPOLNE MOTNJE PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Daša Škrilec Šterman

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

IZVLEČEK

Pomemben simptom Parkinsonove bolezni so spolne motnje, vendar se jim zaradi njihove intimne narave pogosto posveča premalo pozornosti. Najpogostejša je hiposeksualnost, ki jo povzroča deplecija dopaminergičnih nevronov. Dodatno k njej doprinesejo ostali motorični in nemotorični simptomi ter antidepresivi, kar ob psihološkem bremenu bolezni dela klinično sliko še kompleksnejšo. Zdravimo jo z dopaminergično terapijo, zaviralci PDE-5 in spremembo antidepresiva, pomembna je tudi psihološka pomoč. Stranski učinek levodope in predvsem dopaminergičnih agonistov pa je hiperseksualnost, ki jo lahko preprečimo s prilagoditvijo ali ukinitvijo terapije.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, spolne motnje, erektilna disfunkcija, hiperseksualnost

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen; po nekaterih projekcijah naj bi se njena pojavnost v naslednjih 30 letih podvojila (1). Zanj so najbolj značilni motorični simptomi: tremor, bradikinezija in rigidnost (2). Nemotorični simptomi imajo prav tako velik vpliv na kakovost življenja, vendar so predvsem spolne motnje zaradi kulturno in družbeno pogojenih zadržkov pogosto zapostavljen simptom bolezni (3,4). PB v večini primerov nastopi po 60. letu, ko se tudi pri sicer zdravi populaciji začne manifestirati upad libida z motnjami erekcije oz. vaginalno suhostjo ter oteženim vznburjenjem in doseganjem orgazma. Kljub temu so že prve študije spolnosti pri PB konec osemdesetih let prejšnjega stoletja potrdile, da je motenj spolnosti pri tej bolezni bistveno več kot pri zdravi populaciji (5). Kar 60 % moških s PB je poročalo o erektilni disfunkciji, medtem ko je bila prevalenca te motnje v kontrolni skupini iste starosti 37,5 % (6). To priča o pomenu prepoznavanja in zdravljenja spolnih motenj pri PB.

PATOFIZIOLOGIJA MOTENJ SPOLNOSTI PRI PB

Libido in vznburjenje sta posredovana preko hipotalamusa, pomembna sta predvsem njegova medialna preoptična regija in paraventrikularno jedro (PVN). V PVN projicirajo dopaminergični nevroni iz substantie nigre (delujejo na dopaminske receptorje D1/D2), iz njega pa oksitocinergični nevroni do hrbtenjače, iz katere se nato sproži odziv genitalij (7). Za PB je značilna deplecija dopaminergičnih nevronov, zaradi česar so v tem primeru okvarjene dopamin-oksitocinske poti hipotalamusa, kar vodi v hiposeksualnost. Vendar pa so motnje spolnosti pri PB kompleksnejšega izvora, saj klinična slika bolezni sestoji iz raznolikih motoričnih in nemotoričnih simptomov, ki vplivajo na spolnost (tabela 1) (8,9).

Tabela 1: Pregled dejavnikov, ki vplivajo na spolnost pri PB.

Dejavnik	Vpliv na spolnost
Tremor/rigidnost/bradikinezija	Otežena fizična izvedba spolnega akta, motnje fine motorike (»nespretnost«), okrnjena predigra
Depresija	Apatija, izguba volje do spolnosti; antidepresivi (SSRI) povzročajo izgubo libida
Motnje spanja	Partnerji pogosteje spijo ločeno
Motnje uriniranja, slinjenje, potenje, disfagija ...	Slaba samopodoba, neprivlačnost za partnerja
Kronična bolečina	Izogibanje spolnosti

Kot je razvidno iz tabele 1, na spolnost pri bolnikih s PB vplivajo tako motorični kot nemotorični simptomi bolezni. Medtem ko motorični simptomi predstavljajo oviro predvsem s fizičnega vidika, imajo nemotorični lahko kompleksen psihološki vpliv od poslabšanja samopodobe do tega, da zdravi partner ne občuti privlačnosti do bolnega, ki ima nekatere »neprivlačne« avtonomne simptome, kot sta slinjenje in pretirano potenje. Predvsem pri ženskah s PB je omejujoč dejavnik inkontinenca oziroma strah pred njo med spolnim odnosom (8,9).

MEDIKAMENTOZNO POGOJENE MOTNJE SPOLNOSTI PRI PB

Kot že nakazano v tabeli 1, je pomembna entiteta pri bolnikih s PB depresija, za katero trpi do 45 % pacientov. Pogosto je pogojena s percepcijo bolezni in njenim napredovanjem, lahko pa je povezana tudi s spolnimi motnjami. Dodatno spolne motnje okrepijo določeni antidepresivi: znano je, da je spolna disfunkcija pogost stranski učinek selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) (8).

Druga skrajnost je patološka hiperseksualnost, ki se kaže kot kompulzivno iskanje spolnosti, ki pretirano obremeni partnerja, oziroma za katero bolnik porabi ekscesne količine časa in denarja (vroče linije, koriščenje storitev spolnih delavk ipd.), pri čemer so možne tudi spolne zlorabe. Nezdravljena hiperseksualnost ima tako lahko hude

posledice za pacienta in njegovo okolico. Pogosto so pridružena tudi druga kompulzivna obnašanja, denimo igranje na srečo – oboje je povezano z dopaminskim sistemom nagrajevanja v možganih (10).

Ocenjena prevalenca pri PB znaša 3,5 %, pogostejša je pri moških in pri zgodnjem nastopu bolezni. Zelo redko se lahko pojavi primarno kot posledica bolezni same, najpogostejše pa je vzrok dopaminergična terapija. Da gre za redek stranski učinek terapije z levodopo, je bilo opisano že konec osemdesetih let (11), še pogostejše pa hiperseksualnost nastopa kot stranski učinek dopaminskih agonistov (7,2 %) (10,12). Kar 26 od 29 bolnikov s PB, ki so izkazovali patološko hiperseksualnost in so bili vključeni v študijo ameriških avtorjev, je bilo na terapiji z dopaminskimi agonisti, 22 od njih je hkrati prejelo še levodopo, medtem ko je samo levodopo prejemal le eden. Ti izsledki kažejo, da so za hiperseksualnost odgovorni predvsem dopaminski agonisti. Sklepamo lahko, da je to zaradi disproporcionalno močnejšega delovanja na dopaminske receptorje D2 in D3 (12).

ZDRAVLJENJE SPOLNIH MOTENJ PRI PB

Če pacientu s PB na novo diagnosticiramo hiposeksualnost, je primerno najprej poskusiti z uveljavljeno dopaminergično terapijo. Ta izboljša motorične simptome, na samo hiposeksualnost, ki jo povzroča deplecija dopaminergičnih nevronov, pa vpliva redkeje. Hiposeksualnost pri moških se najpogostejše zdravi z zaviralci PDE-5 (sildenafil), ki so učinkoviti v 85 % primerov in so načeloma varni za uporabo do 2-krat na teden, saj v študijah ni bilo ugotovljeno, da bi takšna uporaba povzročala ortostatsko hipotenzijo (9). Če je hiposeksualnost posledica antidepresivov, se priporoča zamenjava za bupropion, mirtazapin ali reboksetin (8). Ker je s hiposeksualnostjo povezanih tudi veliko psiholoških dejavnikov, je pomemben odkrit pogovor s pacientom in partnerjem ter po možnosti vključitev psihologa.

Hiperseksualnost je posledica terapije z dopaminskimi agonisti in nekoliko redkeje z levodopo. Po postopni ukinitvi agonista hiperseksualnost izgine ali se vsaj omili. Kadar je terapija z agonistom nujno potrebna, pa se lahko poskusi z uvedbo SSRI (sertralin) (12).

ZAKLJUČEK

Motnje spolnosti imajo velik in pogosto podcenjen vpliv na kakovost življenja pacientov s PB. Zato je še posebej pomembno, da se s pacientom pogovorimo o njegovem spolnem življenju, saj tudi to sodi v obravnavo bolezni. Tako hipo- kot hiperseksualnost lahko zdravimo ali omilimo s prilagoditvijo terapije in s tem bistveno izboljšamo kakovost življenja pacienta in njegovih bližnjih.

LITERATURA

1. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385-397.
2. 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.
3. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(3):172-6.
4. Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Gonçalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, Lopes Dos Santos Lobato B, da Silva Pedroso J, de Tubino Scanavino M. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sex Med.* 2021;9(1):100280.
5. Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(5):461-3.
6. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Ackerman M. Sexual function in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(10):942.
7. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:924605.
8. Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):139-43.
9. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):375-83.
10. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2007;14(12):1178-81.
11. Harvey NS. Serial cognitive profiles in levodopa-induced hypersexuality. *Br J Psychiatry.* 1988;153:833-6.
12. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):381-6.

SINDROMI DISTONIJE-PARKINSONIZMA

Nataša Krajnc

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

IZVLEČEK

Sindrom distonije-parkinsonizma pomeni kombinacijo hiper- in hipokinetične motnje gibanja. V prispevku bo v uvodu pojasnjena njuna definicija. Sledi pregled možnih vzrokov za nastanek takšne klinične slike. Etiologija je razdeljena na pridobljene vzroke in na genetske vzroke glede na starost obolelega.

Ključne besede: sindrom, distonija, parkinsonizem

UVOD

Distonija in parkinsonizem sta različna sindroma s širokim spektrom etiološke in klinične heterogenosti (1). Oba se razvijeta pri podobnih strukturnih lezijah v področju bazalnih ganglijev ali pri pomanjkanju dopamina, vendar jasne skupne patofiziološke povezave med njima še niso poznane (1). Distonija spada med hiperkinetične motnje gibanja, zanjo so značilne občasne ali stalne močne mišične kontrakcije agonistov in antagonistov, kar povzroči nenormalne gibe ali držo telesa (2). Klinično je to videti kot počasno zvijanje, obračanje telesa, najpogosteje na trupu in proksimalnih mišicah (2). Parkinsonizem predstavlja hipokinetično motnjo gibanja in pomeni bradikinezijo v kombinaciji z vsaj eno izmed naslednjih naštetih komponent: tremor, rigidnost in posturalna nestabilnost (3).

PRIDOBLENE OBLIKE SINDROMA DISTONIJA-PARKINSONIZEM

Vzroke za pridobljene oblike lahko razdelimo v tri večje skupine. Prvo skupino predstavljajo z zdravili sproženi sindromi distonij in parkinsonizma. Največkrat so to zaviralci dopaminskih receptorjev, kamor prištevamo antipsihotike in antiemetike. V redkih primerih so lahko zdravila z drugačnim mehanizmom delovanja, kot so npr. ciklosporin A, adalimumab; v teh primerih mehanizem delovanja ni pojasnjen (1).

V drugo skupino lahko prištevamo vnetne vzroke, kamor spadajo okužbe in avtoimunske ter paraneoplastične bolezni. Encefalitis lahko povzroča lezije poudarjeno bolj v predelu bazalnih ganglijev, takšni primeri so japonski encefalitis, denga, zahodnonilski encefalitis, EBV. Vzrok je lahko tudi subakutni sklerozantni panencefalitis kot zakasnela posledica okužbe z virusom ošpic. Avtoimunski encefalitis so redki, pogosto nam ne uspe odkriti protiteles. Distonija-parkinsonizem se običajno pojavi subakutno po pojavu encefalopatije. Pri otrocih se pojavlja encefalitis bazalnih ganglijev s protitelesi za dopaminski receptor tipa 2. Pri mladih ženskah je redka manifestacija encefalitisa receptorjev anti-NMDA tudi sindrom distonija-parkinsonizem. Skupaj s psihiatrično simptomatiko je lahko distonija-parkinsonizem redka manifestacija sistemskega lupusa eritematozusa ali antifosfolipidnega sindroma. Lahko se pojavlja tudi pri paraneoplastičnih sindromih (protitelesa Ma2, Ri ali seronegativno) (1).

Tretjo skupino predstavljajo strukturne lezije. Najpogosteje gre za pojav kapi in tumorjev v bazalnih ganglijih, čeprav lahko lezije povzročijo sindrom distonija-parkinsonizem kjerkoli med mezencefalonom in subkortikalno belino. Lahko so vzroki tudi osmotska demielinizacija, intoksikacija z metanolom ali ogljikovim monoksidom, hepatocerebralna degeneracija (1).

DISTONIJA V SKLOPU IDIOPATSKE PARKINSONOVE BOLEZNI

Distonija nastopi v približno 30 % primerov Parkinsonove bolezni (PB). Pogosteje se pojavlja pri mlajših bolnikih s PB, lahko celo desetletje pred pojavom PB. Mnogo pogosteje se distonija razvije po začetku zdravljenja PB. Z levodopo povzročena distonija lahko nastopi v fazi izklopa, v fazi začetnega delovanja zdravila ali v času doseženega maksimalnega učinka zdravila (4).

GENETSKI SINDROMI DISTONIJE-PARKINSONIZMA

Seznam genetskih vzrokov za sindrome distonij-parkinsonizma se ves čas povečuje in posledično predstavlja vse večji diagnostični izziv za klinika (5). V veliko pomoč pri diagnosticiranju sta nam lahko starost obolelega in morebitne spremembe na magnetni resonanci (MR) glave.

V zelo zgodnjem otroštvu moramo vedno najprej pomisliti na potencialno reverzibilne vzroke, kar vključuje Wilsonovo bolezen, okvare v sintezi monoaminov ali dopaminskih transporterjev in metabolne vzroke. Med metabolnimi vzroki je tipična ganglioziidoza tipa 3. Genetskih okvar, ki povzročajo okvaro v sintezi monoaminov ali dopaminskih transporterjev, je veliko, med pogostejšimi je pomanjkanje tirozin hidroksilaze. Zanje velja, da je potrebno poskusiti zdravljenje z levodopo, saj so nekatere izmed njih dobro odzivne. Nekoliko kasneje, v najstniškem obdobju, se lahko klinično izrazijo bolezni kopičenja železa. Lahko se v obliki distonije-parkinsonizma manifestira tudi Huntingtonova bolezen. Patogena varianta ATP1A3, ki predstavlja različen spekter nevroloških okvar, se lahko klinično izrazi kot zgođen parkinsonizem z distonijo. Dedna oblika distonije DYT16 je prav tako možna, sprva le kot klinična slika distonije, ki ji sledijo znaki parkinsonizma (1).

V zgodnji in srednji odrasli dobi moramo še zmeraj razmišljati o mnogih možnih vzrokih iz otroštva, saj se lahko določene bolezni izrazijo nekoliko kasneje, npr. bolezni kopičenja železa. V tem obdobju postanemo pozorni na PB z zgodnjim začetkom, možna je tako idiopatska oblika kot tudi cela vrsta genetskih. Genetske oblike so monogenske, lahko se dedujejo avtosomno recesivno ali dominantno. Običajno se gen poimenuje PARK, sledi pa mu zaporedna številka. Možni so sindromi primarnih družinskih možganskih kalcifikacij, ki prav tako predstavljajo več različnih genetskih in kliničnih fenotipov. Pomembne so metabolne bolezni, kot sta npr. Niemann-Pickova bolezen tipa C in cerebrotendinska ksantomatoza (1).

V pozni odrasli dobi in starostnem obdobju je sindrom distonije-parkinsonizma običajno povezan z nevrodegenerativnimi boleznimi, kot so PB, multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna pareza in kortikobazalna degeneracija. Lahko gre tudi za genetske nevrodegenerativne demence, kot je frontotemporalna demenca. Pri približno eni tretjini primerov se le-ta začne klinično kazati z motnjo gibanja. V poštev prideta tudi Creutzfeldt-Jakobova bolezen s patogenetsko varianto PRNP P102L in Alzheimerjeva bolezen s patogenetsko varianto PSEN1. Določene dominantne spinocerebelarne ataksije se lahko prezentirajo kot sindrom distonija-parkinsonizem. Ne smemo pozabiti na bolezni kopičenja železa, ki se lahko manifestirajo v katerem koli starostnem obdobju (1).

Tabela 1: Prikaz najpogostejših genetskih vzrokov z normalnim izvidom MR glave za pojav sindroma distonije-parkinsonizma glede na starost bolnika (1).

Otroštvo (0–20 let):	Odrasla doba (20–50 let):	Starejše obdobje (>50 let):
Bolezni kopičenja železa	Bolezni kopičenja železa	Parkinsonova bolezen
Atipični recesivni parkinsonizmi	Atipični recesivni parkinsonizmi	Atipične oblike parkinsonizma
Mutacije ATP1A3	Mutacije ATP1A3	Genetski atipični parkinsonizmi
Mutacije DYT16	Mutacije VPS13A2 -nevroakantocitoza	Bolezni kopičenja železa
Gangliozidoza	Niemann-Pickova bolezen	Frontotemporalna demenca
Okvare v sintezi monoaminov in dopaminskih transporterjev	Cerebrotendinska ksantomatoza	Dominantne spinocerebelarne ataksije

ZAKLJUČEK

S kliničnima znakoma distonije in parkinsonizma se nevrologi pogosto srečujemo, z njuno kombinacijo v obliki sindroma distonije-parkinsonizma sicer nekoliko manj, vendar lahko na podlagi tega prispevka vidimo, da je etiologija zelo široka. Vedno moramo najprej pomisliti zlasti na pridobljene, potencialno reverzibilne vzroke in nato lahko diferencialno diagnostično začnemo razmišljati še o genetskih. Seznam genetskih vzrokov je še bistveno daljši od zgoraj omenjenega in presega znanje splošnih nevrologov. Je pa žal tudi tako, da zaradi njihovega nepoznavanja bolniku z zakasnitvijo pri postavitvi diagnoze ne bomo škodovali, saj uspešnega vzročnega zdravljenja pri zelo veliki večini nimamo.

LITERATURA

1. Morales-Briceno H, Fung V, Bhatia KP, Balint B. Parkinsonism and dystonia: Clinical spectrum and diagnostic clues. Journal of the Neurological Sciences. 2022;433.

2. Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP. Parkinsons’s disease and other movement disorders. 2016; 196-199.

3. Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP. Parkinsons’s disease and other movement disorders. 2016; 22-23.

4. Shetty AS, Bhatia KP, Lang AE. Dystonia and Parkinson’s disease: What is the relationship?. Neurobiology of Disease. 2019; 132.

5. Schneider SA, Bhatia KP. Rare Causes of Dystonia Parkinsonism. Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10: 431-439.

FUNKCIONALNE MOTNJE GIBANJA

Sanja Karakatič

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Funkcionalne motnje gibanja (FMG) so ene najpogostejših nevroloških motenj. Pojavijo se brez organskega vzroka. Pri bolnikih ne gre za pretvarjanje, temveč dejansko izgubo nadzora nad gibanjem zaradi okvare sistema pozornosti. V ozadju so lahko psihološki vzroki, ki pa niso nujni za postavitev diagnoze. FMG obsegajo veliko različnih fenotipov, ki se lahko pojavljajo v kombinacijah. Skupni imenovalec vseh so fenomeni variabilnosti, distraktibilnosti, inkongruentnosti in sugestibilnosti. Diagnozo postavi nevrolog na osnovi anamneze in kliničnega pregleda. Nezdravljene so povezane s slabo prognozo, saj se sčasoma še poslabšajo. Čimprejšnje prepoznavanje in zdravljenje sta ključnega pomena za zmanjševanje bremena FMG in izboljšanje dolgoročne kakovosti življenja obolelih.

Ključne besede: funkcionalne motnje gibanja, variabilnost, distraktibilnost, inkongruentnost, sugestibilnost

UVOD

FMG so motnje gibanja, ki se pojavijo v odsotnosti organskega ali strukturnega vzroka in so rezultat neustreznega procesiranja gibanja v možganih. Pri FMG možgani gibanju namenijo preveč pozornosti, zaradi česar se izgubi nadzor nad njim – podobno kot pod vplivom treme določenemu delu namenimo preveč pozornosti, zaradi česar ga težje izpeljemo. Normalno gibanje namreč poteka samodejno in brez zavestnega načrtovanja. Raziskave so pokazale, da gre pri FMG za okvaro povezav med strukturami za procesiranje čustev, pozornosti in motoričnimi regijami za načrtovanje in izvedbo giba, zaradi česar pride do prekinitve normalnega gibanja, pojava šibkosti ali vznika neželenih gibov.

V preteklosti so bile FMG imenovane tudi psihogene ali konverzivne motnje gibanja. Termina nista ustrezna, saj nakazujeta na nujno prisotnost psihološkega konflikta, ki se pretvori (konvertira) v telesne simptome. To ne drži zmeraj, zaradi česar psihološka komponenta več ni nujna za postavitev diagnoze (1,2).

Zelo pomembno je poudariti, da pri bolnikih simptomi niso namišljeni in da ne gre za pretvarjanje. Razlikovanje med FMG in pretvarjanjem je včasih težko, pri čemer si pomagamo z dejstvom, da je slednje veliko redkejše kot FMG, ki pa so pravzaprav ene najpogostejših kroničnih nevroloških motenj. Najpogosteje prizadenejo ženske okrog petdesetega leta starosti (2,3).

FMG je pomembno prepoznati in zdraviti, sicer je prognoza slaba – brez zdravljenja namreč vztrajajo in se sčasoma še poslabšajo. Za bolnika so enako onesposablajoče kot druge nevrološke bolezni – bolniki so velikokrat tudi nezaposljivi in predstavljajo veliko finančno breme za državo. Napovednika slabega izida sta višja starost bolnika in dolgo trajanje FMG. Posledično sta čimprejšnje prepoznavanje in zdravljenje FMG ključnega pomena za izboljšanje kliničnih izidov in dolgoročne kakovosti življenja obolelih (2).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnoza FMG je klinična. Najpomembnejša za postavitev diagnoze sta anamneza in nevrološki pregled. Pomembno je poudariti, da FMG niso diagnoze izključitve – aktivno iskanje pozitivnih kliničnih dokazov je ključnega pomena za zanesljivo postavitev diagnoze. V tujini so vpeljane tudi paraklinične preiskave (EEG, EMG, SPECT), ki pa v slovenskem prostoru niso del rutinske prakse objektivizacije FMG. Diagnozo FMG postavi nevrolog in ne psihiater – slednji igra večjo vlogo pri zdravljenju (3).

FMG največkrat prizadenejo ženske, stare okrog petdeset let. Tipično gre za zaposlene v zdravstvu ali oskrbovalce bolnih. Bolniki s FMG imajo velikokrat tudi pozitivno družinsko anamnezo za omenjene motnje (3).

Za FMG je značilna tudi dramatična prezentacija, kar pomeni, da jih spremlja npr. pretirano naprezanje ali bolečnost. Ob tem so bolniki presenetljivo ravnodušni oz. zaskrbljeni manj, kot bi pričakovali glede na stopnjo njihove telesne prizadetosti. Lahko so celo sproščeni in nasmejani. Omenjenemu fenomenu pravimo fr. *la belle indifférence* oz. »lepa ravnodušnost«. Nastanek FMG je po navadi nenaden, s hitrim napredovanjem do maksimalne prizadetosti. Opaziti je neskladje med prikazovano prizadetostjo in potrebo po pripomočkih ter pomoči drugih oseb. Potek težav je velikokrat epizodičen z vmesnimi spontanimi remisijami. Epizode se lahko razlikujejo v času trajanja. Težave so spremenljive, kar lahko velikokrat demonstriramo že v sklopu iste obravnave. Pomembno je poudariti, da organske motnje gibanja navadno niso paroksizmalne in spremenljive. Bolnika je treba povprašati tudi po potencialnih sprožilcih, ki so največkrat druge bolezni, največkrat celo nevrološke (Parkinsonova bolezen, epilepsija in migrena) ali psihiatrične (anksioznost, depresija in somatoformna motnja). FMG lahko izzovejo tudi poškodbe, posegi ali travmatski dogodki iz otroštva (3,4).

Pri nevrološkem pregledu smo pozorni na naslednje fenomene, ki so skupni imenovalci vseh fenotipov FMG: variabilnost, distraktibilnost, inkongruentnost, sugestibilnost in sinhronizacijo med prizadetim in neprizadetim delom telesa. Variabilnost se nanaša na spremenljivost fenomenologije FMG – njihove amplitude, frekvence, smeri in distribucije (prizadetosti dela telesa). Za FMG je značilna distraktibilnost, kar pomeni, da se ob preusmeritvi pozornosti na miselno ali motorično nalogo na drugem (neprizadetem) delu telesa omilijo ali celo

izzvenijo. Če pa jim namenimo več pozornosti, se ojačajo. Zanje je značilna tudi inkongruentnost, kar pomeni, da anatomsko niso smiselne oz. ne ustrezajo tipičnim vzorcem nevrološke okvare. Tipičen je tudi fenomen sugestibilnosti, kar pomeni, da lahko s pomočjo sugestije vplivamo na vzorec FMG (npr. bolniku sugeriramo, da bo dotik vibrirajočih glasbenih vilic spremenil gibe – ob tem pride do omilitve ali ojačanja gibov). Značilna je tudi sinhronizacija med prizadetim udom z neprizadetim, ko bolniku naročimo, da z obema sočasno izvaja enake gibe (3, 4).

FENOTIPI

FMG imajo veliko obrazov, vendar gre vsakokrat za manifestacijo ene same motnje. Lahko se pojavljajo v kombinacijah. Tipično so jim pridruženi bolečina, utrudljivost in kognitivni simptomi (3,4).

Funkcionalni tremor je najpogostejša FMG in predstavlja 50 % vseh primerov. Zanj je značilna spremenljivost frekvence in smeri (prehod iz pronacije-supinacije zapestja v fleksijo-ekstenzijo). Sicer je tudi organski tremor lahko spremenljiv, vendar se značilno ojača ob stresu in tesnobi. Funkcionalni tremor je prisoten tako med gibanjem kot mirovanjem, za razliko od organskega, ki se navadno med aktivnostjo omili. Zelo sumljiv za funkcionalni tremor je tremor celotnega telesa. Pri dokazu funkcionalnega tremorja si lahko pomagamo z balističnimi gibi, pri katerem bolnik z nasprotnim (neprizadetim) udom izvaja nagle in sunkovite gibe, pri čemer na prizadetem udu pride do spremembe amplitude tremorja ali celo njegove prehodne prekinitve. Poznamo tudi t. i. znak angl. *whack-a-mole*, pri katerem fiksacija prizadetega uda privede do ojačanja tremorja ali pa njegov vznik v drugem delu telesa (4).

Za funkcionalno parezo je značilna fluktuirajoča oslabeledost, kar pomeni, da bolnik med pregledom mišične moči gib začne s polno močjo, čemur sledi nenadna izguba le-te. Ob tem se ud trese, bolnik se pretirano napreza in navaja bolečine. Značilno vidimo tudi sočasno kontrakcijo agonističnih in antagonističnih mišic: pri preizkušanju aktivne gibljivosti se ud v celoti napne, kar onemogoči izvedbo giba, ki je na koncu zgolj nakazan. Na spodnjih udih pa velikokrat vidimo t. i. Hooverjev znak, tj. povrnitev moči ekstenzije prizadetega uda ob sočasni fleksiji kontralateralnega uda proti upor. Pri testu abdukcije kolkov pri sočasnem preizkušanju moči abdukcije kolkov obojestransko mišična oslabeledost na prizadeti strani izzveni. Podobno lahko na zgornjih udih izvedemo test abdukcije prstov, pri katerem ob sočasnem preizkušanju moči abdukcije prstov obojestransko mišična oslabeledost na prizadeti strani izzveni. Pri funkcionalni parezi pri testu na latentno parezo značilno vidimo samo depresijo udov brez njihove sočasne pronacije (4).

Za funkcionalni mioklonus je v primerjavi z organskim bolj značilno grimasiranje in zatiskanje vek. Po navadi se pojavlja epizodično, medtem ko je za organskega značilen naključen pojav. Funkcionalni mioklonizmi so neritmični, spremenljivi in v spanju izzvenijo (organski so ritmični, vsakokrat enaki in prisotni tudi v spanju). Funkcijski mioklonizmi se lahko pojavijo že pred sprožilnim dražljajem – npr. miotatični refleks se sproži še pred udarcem kladiva ob tetivo. Ob ponavljajočih se dražljajih lahko pride do habituacije (4,5).

Funkcionalna distonija za razliko od organske nastane nenadoma. Navadno je »fiksirana«, kar pomeni, da gre samo za zavzemanje nenavadnih telesnih položajev brez sočasnega krčenja in zvijanja. Pojavi se že v mirovanju in takoj od začetka jo spremljajo močne bolečine. Organske distonije so namreč inducirane z gibanjem, bolečina pa se pojavi šele v poznem poteku. Pri poskusu pasivne manipulacije je pri funkcijski distoniji čutiti močan upor, prav tako je ta odporna proti senzoričnim trikom, ki organsko distonijo omilijo. Tipični manifestaciji sta t. i. funkcionalna distonična drža noge z inverzijo in plantarno fleksijo stopala in prstov ter t. i. funkcionalna distonična drža roke s fleksijo tretjega, četrtega in petega prsta, pri čemer sta prva dva prsta izvzeta (da je pincetni prijem ohranjen). Pri funkcionalni distonični drži vratu ob tortikolisu ali laterokolisu tipično vidimo tudi dvig ipsilateralnega in spust kontralateralnega ramena, kar pa ni tipično za organski tip distonije. Pri funkcionalni distoniji glave tipično vidimo vlek ustnega kotička na eno stran, deviacijo čeljusti in jezika ter ipsilateralno ali celo bilateralno kontrakcijo platizme, zatiskanje očesa in dvig kontralateralne obrvi (4,5).

Za funkcionalni parkinsonizem je značilno pretirano naprezanje ob izvajanju gibov brez značilnega postopnega upada njihove amplitude in hitrosti. Tremor ima značilnosti funkcionalnega in med hojo izgine, medtem ko pri Parkinsonovi bolezni vztraja ali se celo ojača. Hitrost izvajanja spontanah, samodejnih gibov je ohranjena

(npr. oblačenje, brskanje po torbi). Ob pasivni manipulaciji udov naletimo na spremenljivo upornost, ki se ob distrakciji zmanjša, prav tako se ob gibih kontralateralnega uda ne ojača, kot je tipično za parkinsonsko rigidnost. Pri preverjanju posturalne stabilnosti se bolniki ob potezanju pretirano nagibajo nazaj in krilijo z rokami (4, 5).

Za funkcionalno hojo je značilna kompleksnost, ki zahteva pretiran napor in veliko energije. Ob tem bolnik podihava in stoka (t. i. angl. *huffing and puffing*). Bolnik kleca v kolenih, pri čemer ga izrazito zanaša, vendar redko ali nikoli ne pade. Pri tem se dramatično oprijema sten, krili z rokami in lovi ravnotežje. Tandemska hoja je sicer dramatična, ravnotežje pa presenetljivo dobro. Že opora ob en sam prst preiskovalca bistveno izboljša stabilnost funkcionalne hoje (4,5).

Ne glede na fenotip FMG smo pri vseh pozorni na že prej omenjene fenomene variabilnosti, distraktibilnosti, inkongruentnosti, sugestibilnosti in sinhronizacije (4,5).

ZDRAVLJENJE

Pri odpravljanju FMG je pogovor z bolnikom osrednjega pomena. Bolnika je treba seznaniti z diagnozo in potrditi, da so njegove težave resnične, čeprav so izvidi opravljenih preiskav negativni. Treba je razložiti, da živčni sistem sicer ni poškodovan, je pa okvarjen in ne deluje pravilno. Treba je poudariti, da ne gre za pretvarjanje, temveč resnično nevrolško motnjo, ki ima tudi svoje poimenovanje in ki se jo da zdraviti in odpraviti. Bolniku demonstriramo tudi klinične teste, ki so nam pomagali pri postavitvi diagnoze. Raziskave namreč kažejo, da včasih že dobra razlaga razreši bolnikove težave, v vsakem primeru pa pomembno prispeva k dobremu kliničnemu izidu (4,5).

Ključnega pomena je tudi psihoterapija, predvsem kognitivno-vedenjska terapija, cilj katere je razbiti negativne predstave o bolezni in odpraviti škodljiva vedenja ter bolnika naučiti nadzora nad lastnim telesom (4,5).

Pomembno vlogo pri zdravljenju ima tudi fizioterapija, cilj katere je bolnika naučiti nadzora nad motoriko, začenši z elementarnimi gibi in stopnjevanjem do kompleksnejših. Poudarek je na izboljšanju kvalitete in v manjši meri kvantitete gibov (4,5).

ZAKLJUČEK

Funkcionalne motnje gibanja so zelo pogoste nevrolške motnje, ki so velikokrat spregledane in kot take povezane z enakimi posledicami za posameznika in družbo kot druga kronična nevrolška obolenja. Ne predstavljajo diagnoze izključitve, temveč je potrebno aktivno iskanje pozitivnih kliničnih znakov za njihovo potrditev. Lahko so pridružene drugim nevrolškim obolenjem (Parkinsonova bolezen je pomemben dejavnik tveganja za funkcionalni parkinsonizem, epilepsija za funkcionalne epileptične napade). Pomembno je poudariti, da bizarna prezentacija nevrolških težav ne pomeni nujno FMG, če je ta vselej enaka in nespremenljiva, kljub distrakciji in drugim manevrom. Čeprav so FMG posredovane s somatskim živčevjem, to ne pomeni, da so FMG pod vplivom naše volje. Manifestacija FMG je univerzalna tudi med različnimi nacionalnostmi in kulturami, kar dodatno dokazuje, da ne gre za pretvarjanje bolnikov. Kljub različnim fenotipom FMG gre v osnovi za eno samo motnjo z več obrazi, ki se lahko pojavljajo v medsebojnih kombinacijah. Čeprav psihološke bolezni predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za razvoj FMG, so v njihovem ozadju tudi drugi vzroki. Posledično zdravljenje FMG zahteva multidisciplinarni pristop s fizikalno terapijo, psihoterapijo in zdravljenjem bolečine. Če jih ne zdravimo, so povezane s slabo prognozo, saj se ne pozdravijo same in se s časom še poslabšajo (5,6).

Literatura

1. Stone, Jon, Mark J Edwards, Alan J Carson, and Nick Medford. „Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story.“ *Practical Neurology* 14, no. 4 (2014): 267-71.
2. Espay, Alberto J., and Mark Hallett. „Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum.“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 89, no. 6 (2018): 569-571.
3. Espay, Alberto J., and Mark Hallett. „The diagnosis of functional movement disorders.“ *Handbook of Clinical Neurology* 139 (2016): 239-250.
4. Perez, David L., and W. Curt LaFrance Jr. „Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders.“ *Current Opinion in Neurology* 33, no. 4 (2020): 549-555.
5. Nielsen, Glenn, and Mark J. Edwards. „Management of functional neurological disorder.“ *Journal of Neurology* 266, no. 11 (2019): 2487-2495.
6. Edwards, Mark J., and Jon Stone. „Ten myths about Functional Neurological Disorder.“ *Practical Neurology* 19, no. 6 (2019): 482-90.

FAHROVA BOLEZEN

Aljoša Tomazini, Gordana Horvat Pintarić

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Fahrova bolezen je redka progresivna nevrološka bolezen, katere glavna značilnost so abnormalni depoziti kalcija v možganih, predvsem v bazalnih ganglijih. Najpogosteje se manifestira v srednji odrasli dobi. Natančno vseh vzrokov bolezni ne poznamo, vendar pogosto pomembno vlogo igra avtosomno dominantno dedovanje prizadetega gena. Simptomi variirajo od različnih nevroloških težav, kjer prednjačijo parkinsonizmi ter motnje gibanja, do širokega razpona drugih nevropsihiatričnih znakov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo s slikovno diagnostiko – preiskava izbora je nativno slikanje glave s CT – ter klinično sliko progresivnega nevrološkega slabšanje bolnikovega stanja ob odsotnosti drugih jasnih vzrokov bolezni. Terapija je simptomatska, prognoza pa zelo raznolika in nepredvidljiva.

Ključne besede: Fahrova bolezen, bazalni gangliji, kalcifikacija, parkinsonizem, genetika

UVOD

Fahrova bolezen ali bilateralna striopalidodentatna kalcinoza je redko nevrološko stanje, katerega glavna značilnost je abnormalna idiopatska bilateralna kalcifikacija bazalnih ganglijev. Bolezen se najpogosteje deduje avtosomno dominantno. Depoziti kalcija v sestavi kalcijevega karbonata in fosfata niso omejeni le na bazalne ganglije, ampak se lahko nalagajo tudi v nekaterih drugih predelih, kot so talamus, hipokampus, dentatno jedro, v možgansko skorjo in cerebelarno subkortikalno belo možganovino (1,2).

V literaturi se termina Fahrova bolezen in Fahrov sindrom pogosto uporabljata kot sopomenki, kljub temu pa lahko načeloma ločimo, da gre v primeru primarne kalcifikacije bazalnih ganglijev brez znanega vzroka za Fahrovo bolezen, v primeru sekundarnih kalcifikacij znane etiologije pa za Fahrov sindrom (2).

ETIOLOGIJA

Najpogosteje se Fahrova bolezen pojavlja kot posledica avtosomno dominantnega dedovanja z nekompletno in od starosti odvisno penetranco. Lahko se prenaša tudi avtosomno recesivno ali pojavi sporadično (3).

Za zdaj so nam znane mutacije štirih genov, ki predstavljajo molekularno osnovo Fahrove bolezni, in sicer mutacija gena SLC20A2, ki kodira tip 3 od natrija odvisni fosfatni transporter 2 (PiT2) na kromosomu 8p (40 %), mutacija gena XPR1, ki kodira retroviralni receptor na kromosomu 1q (2 %), mutacija gena PDGFRB na kromosomu 5q (2 %) in mutacija gena PDGFBR na kromosomu 22q. Ostalih 56 % predstavljajo neznane mutacije genov (4,5). Glede na poznavanje omenjenih mutacij stari izraz idiopatske kalcifikacije bazalnih ganglijev najverjetneje ni več najbolj na mestu (5).

EPIDEMIOLOGIJA

Fahrova bolezen najpogosteje prizadene ljudi v 40-ih in 50-ih letih starosti. Približno dvakrat pogosteje prizadene moško populacijo. Bolniki so v mladosti največkrat brez težav ter to progresivno nevrološko bolezen razvijejo kasneje v odrasli dobi. Prevalenca bolezni je slabo poznana zaradi pomanjkanja raziskav, ki bi presejale tudi bližnje sorodnike prizadetih posameznikov, znašala pa naj bi okvirno nekaj manj kot 1 na milijon prebivalcev (6).

PATOFIZIOLOGIJA

Do nalaganja kalcija pride zaradi prizadetega znotrajmožganskega metabolizma kalcija ali zaradi lokalno prizadete krvno-možganske pregrade. Prizadet prenos železa in produkcija prostih radikalov poškodujeta tkivo, kjer pride do odlaganja kalcija na mestu celjenja. Odlaganje se začne v žilni steni in perivaskularnem prostoru ter se počasi razširi v področje celotnega nevrona. Napredujoča kalcifikacija povzroči pritisk na bližnje žile, zmanjša pretok krvi, ter tako nadaljuje začaran krog poškodbe tkiva in odlaganja mineralnih snovi (2,3,7).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinika Fahrove bolezni je lahko zelo raznolika, v ospredju pa vseeno vztrajajo določene skupine simptomov in znakov.

- A) Parkinsonizmi in motnjam gibanja podobni znaki: bradikinezija, rigidnost, tremor, hipofonija, hipomimija, hoja s kratkimi koraki ali druge motnje hoje; utrudljivost, distonija, zabrisana govorica, mišični krči.
- B) Nevropsihiatrični znaki: depresija, motnje spomina, motnje koncentracije, spremembe vedenja.
- C) Ostali znaki, vezani na CŽS: motnje zavesti, epileptični napadi, spastičnost, mioklonus, papiledem, vrtoglavica, urinska inkontinenca, impotenca (8).

Študije kažejo na korelacijo med specifičnim prizadetim genom in klinično sliko. Mutacija gena SLC20A2 je bila tako pogosteje vezana na pojav parkinsonizmov in je vključevala talamus ter dentatno jedro. Mutacije gena PDGFBR pa so se pogosteje prezentirale v obliki glavobolov in cističnih sprememb bele možganovine (7,9).

DIAGNOSTIKA

Diagnostični kriteriji Fahrove bolezni:

- Progresivna nevrolška disfunkcija z začetkom v kateri koli starosti.
- Radiološki dokaz bilateralne kalcifikacije bazalnih ganglijev in nekaterih drugih predelov možganov.
- Odsotnost laboratorijskih odstopanj, ki bi nakazovala na endokrinološke, mitohondrijske ali druge sistemske vzroke bolezni.
- Izključeni infektološki, toksični ali travmatski vzroki.
- Družinska obremenitev z avtosomno dominantno komponento dedovanja (10).

Za potrditev diagnostičnih kriterijev uporabljamo naslednje diagnostične korake za izključitev drugih vzrokov možganskih kalcifikacij:

a) Laboratorijske preiskave

Rutinske laboratorijske preiskave so pri bolnikih s Fahrovo boleznijo navadno v mejah normale. Vsa odstopanja nam morajo biti v opozorilo, da smo pozorni na morebitne druge, sekundarne vzroke (10).

Osnovni nabor laboratorijskih preiskav obsega: hemogram, vrednosti težkih kovin, serumske vrednosti kalcija, fosforja, magnezija, kalcitonina, vitamina D, PTH, analiza likvorja za morebitne bakterijske, virusne ali parazitske okužbe, stimulacijski test PTH (10).

b) Slikovne preiskave

Nativni CT glave je najbolj senzitivna metoda za lokalizacijo in določitev obsega depozitov kalcija, najpogosteje prizadeto območje je lentikularno jedro, še poseben notranji globus pallidus (11).

MR možganov omogoča boljšo anatomsko opredelitev, a je manj senzitivna metoda kot CT. Depoziti kalcija dajejo nizko intenzivne signale na sekvencah T2 ter nizko do visoko intenzivne signale na sekvencah T1. Nekatere študije kažejo, da so lahko signali kalcifikacij na MR zelo heterogeni, kar lahko vodi v slabše interpretacije (1,12).

FDG-PET CT: lahko pokaže zmanjšan privzem F-FDG, poudarjeno v bazalnih ganglijah (1,12).

c) Molekularno genetsko testiranje

Gene lahko testiramo serijsko glede na pogostost pojavljanja (SLC20A2>PDGFB>PDGFRB>XPR1) ali opravimo enkratno testiranje za vse štiri najpogostejše mutacije. V poštev lahko pride tudi razširjeno genetsko testiranje, ki vključuje širši razpon genoma (4,5).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Kalcifikacija bazalnih ganglijev se lahko pojavi v sklopu številnih drugih bolezenskih stanj, ki jih je treba izključiti, preden lahko postavimo diagnozo Fahrove bolezni (2).

Endokrinološke motnje

Najpogostejši endokrinološki vzrok bilateralne kalcifikacije bazalnih ganglijev so motnje paratiroidnega hormona (PTH). Nizke vrednosti PTH vodijo v hiperfosfatemijo in hipokalcemijo, kar spodbuja kalcifikacijo. Študije so pokazale, da ima skoraj četrtina bolnikov s Fahrovim sindromom idiopatski hipoparatiroidizem ter skoraj šestina sekundarni hipoparatiroidizem (13).

Mitohondrijske miopatije

Kalcifikacija bazalnih ganglijev je pogosta najdba v sklopu mitohondriopatij, predvsem zaradi motene homeostaze kalcija. V nevroradioloških študijah bolnikov z mitohondriopatijo je bila prav bilateralna kalcifikacija BG najpogostejša najdba (14).

Infekcijske bolezni

Intrauterine in perinatalne okužbe: herpes, CMV, rdečke, toksoplazmoza lahko povzročajo kalcifikacijo BG in druge intracerebralne kalcifikacije novorojenčkov. Pogost povzročitelj so tudi bruceloze, toksoplazmoze odraslih ter HIV/AIDS (7).

Prirojene bolezni

Cockaynov sindrom, sindrom Aicardi-Goutieres, tuberozna skleroza, Downov sindrom, imunodeficienca 38 s kalcifikacijo bazalnih ganglijev itd. (5).

ZDRAVLJENJE

Zdravila, ki bi v celoti pozdravilo Fahrovo bolezen, ne poznamo. Terapevtski pristop tako v glavnem temelji na blaženju simptomov in znakov (2).

Simptomatska terapija

Antiepileptična terapija v primeru epileptičnih napadov, analgetična terapija za glavobole, antiholinergiki za urinsko urgenco ali inkontinenco, SSRI-ji v primeru depresije, obsesivno-kompulzivne motnje ali anksioznosti, nevroleptiki za motnje gibanja (5,6). Terapija z dopaminskimi agonisti za zdravljenje parkinsonizmov se ni izkazala za uspešno. Posebej pazljivi moramo biti s prvo generacijo antipsihotikov, saj lahko še dodatno poslabšajo ekstrapiramidno simptomatiko (6).

Fizikalna terapija

Pomembno je ohranjanje gibljivosti v čim večjem obsegu, preprečevanje kontraktur, pasivno in facilitirano razgibavanje, prav tako krepitev redkeje uporabljanih mišičnih skupin ter posturalne stabilnosti, pomembno mesto imajo tudi vaje za ravnotežje. (9).

Genetsko svetovanje

Bolezen se prenaša avtosomno dominantno, vendar tako iz pozitivne kot tudi negativne družinske anamneze ne moremo povleči dokončnih zaključkov. V nekaterih primerih zaradi zgodnje smrti starša sploh še ni prišlo do izraza bolezni, ali pa bi se zaradi zmanjšane penetrance manifestirala kasneje. Trenutno bistveno pomembna medicinska korist za presejanje bližnjih sorodnikov bolnika ne obstaja, saj zaradi neozdravljivosti bolezni le-to praviloma ne vpliva na morebiten terapevtski pristop (4,5).

Spremljanje

Redno nevrološko in psihiatrično spremljanje bolnikov igra zelo pomembno vlogo za opredeljevanja progressa bolezni. Pomagamo si lahko z orodji, kot sta na primer Montrealova lestvica kognitivnih sposobnosti (MoCa) ali Ponovljiva baterija za ocenjevanje nevropsihološkega statusa (RBANS) (15).

PROGNOZA

Prognoza bolnikov s Fahrovo boleznijo se razlikuje od posameznika do posameznika in je zelo nepredvidljiva. Za zdaj ni znane korelacije med starostjo ob pojavu bolezni, obsegom kalcifikacij, začetnimi simptomi in težo bolezni (8,15). Penetranca je vezana na starost, v 95 % primerov se izrazi do 50. leta starosti. Dodatne komplikacije, ki se lahko sčasoma pri bolnikih manifestirajo, so med drugim kontraktura, distonije, epileptični napadi, motnje govora, depresija, demenca itd. (3,15).

ZAKLJUČEK

Fahrova bolezen je redko nevrološke stanje, katerega glavna značilnost je primarna bilateralna kalcifikacija bazalnih ganglijev. Deduje se avtosomno dominantno, prednjačijo pa mutacije štirih različnih genov. Ima progresiven potek in se najpogosteje izrazi v štiridesetih letih starosti. Klinična manifestacija bolezni je zelo raznolika vse od motenj gibanja, kjer so v ospredju parkinsonistični znaki, do nevropsihiatričnih in drugih nevroloških simptomov ter znakov. V sklopu diagnostike je treba predvsem izključiti druge možne vzroke sekundarnih depozitov kalcija znotraj CŽS, kot so na primer motnje delovanja PTH, mitohondriopatije in nekatere infekcijske bolezni. Najbolj senzitivno metodo v diagnostiki predstavlja nativni CT glave. Ker zdravila, ki bi bolezen ozdravilo, ne poznamo, temelji terapevtski pristop na simptomatskem zdravljenju. Prognoza bolezni je zelo raznolika in je neodvisna od starosti pojava bolezni ali obsega kalcifikacij. Sčasoma se lahko razvijejo številni zapleti, kot so kontraktуре, depresija, epilepsija in druge. Pomembno je redno spremljanje v nevrološki in nevropsihološki ambulanti za vrednotenje progressa ter sprotno prilagajanje simptomatske terapije, da lahko bolnikom čim bolj olajšamo spopadanje z boleznijo.

LITERATURA

1. Perugula ML, Lippmann S. Fahr's Disease or Fahr's Syndrome? *Innov Clin Neurosci*. 2016;13(7-8):45-6.
2. Chen SY, Ho CJ, Lu YT, Lin CH, Lan MY, Tsai MH. The Genetics of Primary Familial Brain Calcification: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10886.
3. Amisha F, Munakomi S. Fahr Syndrome. *StatPearls*: StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560857/>
4. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):764-72.
5. Batla A, Tai XY, Schottlaender L, Erro R, Balint B, Bhatia KP. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 ;37:1-10.
6. Sipra ZS, Din IU, Awais MA, Tariq TA. Fahr's disease: A rare neuropsychiatric disorder. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(2):383.
7. Verulashvili IV, Glonti LSh, Miminoshvili DK, Maniia MN, Mdivani KS. Basal ganglia calcification: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Georgian Med News*. 2006;(140):39-43.
8. Subbiah S, Natarajan V, Bhagadurshah RR. Fahr's Disease and Hypoparathyroidism - A Missing Link. *Neurol India*. 2022;70(3):1159-1161.
9. Batla A, Tai XY, Schottlaender L, Erro R, Balint B, Bhatia KP. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:1-10.
10. Siddiqui WT, Brar G, Bilori B. Fahr's disease. *Postgrad Med J*. 2022;98(1166):e39.
11. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, Rehmani MA. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:156.
12. Peters MEM, de Brouwer EJM, Bartstra JW, Mali WPTM, Koek HL, Rozemuller AJM, Baas AF, de Jong PA. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(5):449-457.
13. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features [published correction appears in *Neurol Sci*. 2019 Aug 23;:]. *Neurol Sci*. 2019;40(11):2251-2263.
14. Pourshahid S, Salloum MN, Elfishawi M, Barakat M, Basith M. Fahr's Disease: A Differential to Be Considered for Various Neuropsychiatric Presentations. *Cureus*. 2018;10(3):e2304.
15. Ooi HW, Er C, Hussain I, Kuthiah N, Meyyur Aravamudan V. Bilateral Basal Ganglia Calcification: Fahr's Disease. *Cureus*. 2019;11(6):e4797.

PANDEMIJA COVIDA-19 IN KAKOVOST ŽIVLJENJA BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO: PREGLED LITERATURE

Petra Lazarevski¹, Marija Menih^{2,3}, Kasandra Musović¹

¹Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede, Žitna ulica 15, 2000 Maribor

²Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Izbruh pandemije covid-19 je močno vplival na posameznike s Parkinsonovo boleznijo, ki so se soočali ne le z okužbo, temveč tudi s posledicami splošne karantene, ki so negativno vplivale na kakovost življenja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Namen sistematičnega pregleda literature je bil analizirati, kako je pandemija covid-19 vplivala na kakovost življenja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Z uporabo vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo iskali relevantno literaturo v podatkovnih bazah PubMed, ScienceDirect, Web of Science in SAGE Journals. Uporabljena je bila metoda analize, kompilacije, komparacije in sinteze. Članke smo uvrstili v hierarhijo dokazov ter kritično ocenili. V končno analizo je bilo vključenih sedem raziskav. Večina raziskav izpostavlja nezmožnost obiskov zdravnikov in pridobivanja strokovnih nasvetov kot glavne vzroke za poslabšanje kakovosti življenja med pandemijo covid-19. Razvoj telemedicine se izpostavlja kot obetavna smer za izboljšanje zdravja in dobrega počutja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo ter njihovih družin in skupnosti. Ugotovitve poudarjajo, da bi lahko telemedicina prispevala k olajšanju dostopa do zdravstvene oskrbe in podpore, zlasti v obdobjih omejitev in karanten.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, kakovost življenja, covid-19, pandemija

UVOD

Ocena kaže, da je Parkinsonova bolezen (PB) drugo najpogostejše nevrodegenerativno stanje, takoj za Alzheimerjevo boleznijo, prizadene pa milijone ljudi po vsem svetu (1). Z naraščajočo starostjo se povečuje incidenca in prevalenca PB, ki je prisotna pri 1 % populacije, starejše od 65 let (2). Po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je PB degenerativno stanje možganov, ki se kaže z motoričnimi simptomi, kot so počasno gibanje, tremor, okorelost, težave pri hoji in neravnotežje, ter tudi z nemotoričnimi zapleti, kot so kognitivne okvare, motnje duševnega zdravja, motnje spanja, bolečina in druge senzorične motnje. Napredovanje teh simptomov vodi v visoko stopnjo invalidnosti in potrebo po oskrbi (3). Vsi ti simptomi imajo negativen vpliv na kakovost življenja (KŽ) oseb s PB (4). SZO definira kakovost življenja kot posameznikovo dožemanje lastnega položaja v življenju v kontekstu kulture in vrednostnih sistemov ter v povezavi z njihovimi cilji, pričakovanji, standardi in skrbmi (5). Koncept kakovosti življenja, povezanega z zdravjem, se osredotoča na vpliv bolezni ali zdravljenja na dožemanje zdravstvenega stanja in počutja bolnika (6).

Javnozdravstveni ukrepi za preprečevanje okužbe s SARS-CoV-2 so po vsem svetu neizogibno vplivali na vsakdanje rutine oseb s PB in njihovih negovalcev. Ti ukrepi niso prizadeli le nevrološke klinične oskrbe, temveč tudi življenjski slog posameznikov (7). Posledično so osebe s PB doživele poslabšanje duševnega zdravja, zmanjšanje telesne dejavnosti ter padec kakovosti življenja med pandemijo covid-19. Poudarja se pomen obvladovanja teh težav in nadaljnje oskrbe bolnikov s PB, zlasti z razvojem telemedicine (8).

Sistematični pregled na temo kakovosti življenja oseb s PB v času pandemije covid-19 pridobiva izjemno pomembnost zaradi več ključnih razlogov. Pandemija je prinesla drastične spremembe v načinu življenja posameznikov, ki se soočajo s PB, zaradi ukrepov, kot so omejitve gibanja, socialna distanca in zaprtje zdravstvenih ustanov. Ti ukrepi so lahko vplivali na dostop do osnovne nege, zdravstvenih storitev in družbene podpore. Rezultati sistematičnega pregleda lahko služijo kot podlaga za oblikovanje bolj prilagojenih strategij oskrbe, ki bodo upoštevale specifične potrebe posameznikov tako v času pandemij kot tudi v prihodnosti. S tem se odpira možnost za izboljšanje prilagodljivosti zdravstvenega sistema v času kriznih razmer ter zagotavljanje boljše podpore in oskrbe za ljudi s PB.

RAZISKOVALNO VPRAŠANJE

Za iskanje dokazov in odgovora na zastavljeno vprašanje je ključnega pomena vprašanje PIO (angl. *Population, Intervention, Outcome*), znano tudi kot vprašanje v ospredju (9). Raziskovalno vprašanje, ki smo ga zastavili, se glasi: Kako je pri osebah s Parkinsonovo boleznijo (P) pandemija covid-19 (I) vplivala na kakovost njihovega življenja (O)?

METODE

Za odgovor na specifično raziskovalno vprašanje smo sistematično pregledali literaturo. Uporabljena je bila deskriptivna oz. opisna metoda dela, metoda analize, kompilacije, komparacije in sinteze. Pri iskanju in izbiri literature smo sledili diagramu PRISMA (6).

Kritična ocena člankov

Glede na hierarhijo dokazov (10) smo raziskave razvrstili na nivoje, s čimer smo ocenili moč dokazov (9). Kritično smo ocenili vključene raziskave za končno analizo z uporabo orodja Joanna Briggs Institute (11) in sledili kontrolnemu seznamu za presečne raziskave (12).

Iskalna strategija

Iskanje literature je potekalo v mednarodnih bazah podatkov, vključno s PubMed, ScienceDirect, Web of Science in SAGE Journals. Uporabljene so bile angleške ključne besede, kot so *parkinson disease*, *quality of life*, *COVID-19*. Boolove operatorje AND in OR smo uporabili za povezovanje ključnih besed in njihovih sopomenk v iskalni niz: („*parkinson disease*“ OR *parkinson*) AND („*quality of life*“ OR „*life quality*“ OR „*health related quality of life*“) AND (*covid-19* OR „*SARS-CoV-2*“ OR „*coronavirus pandemic*“ OR „*corona*“). Vključitveni kriteriji so zajemali znanstvene

članke, ki so temeljili na kvantitativnih in kvalitativnih metodologijah, ter sistematične preglede v angleškem jeziku, ki so bili objavljeni v obdobju med leti 2019 in 2023. Izključitveni kriteriji so obsegali literaturo, ki ni bila povezana z izbrano tematiko, je bila starejša od 10 let, ni bila v angleškem jeziku, ki je vključevala običajne preglede literature, mešane metode raziskav, neraziskovalne članke, duplikate, protokole in mnenja avtorjev.

Analiza in sinteza podatkov

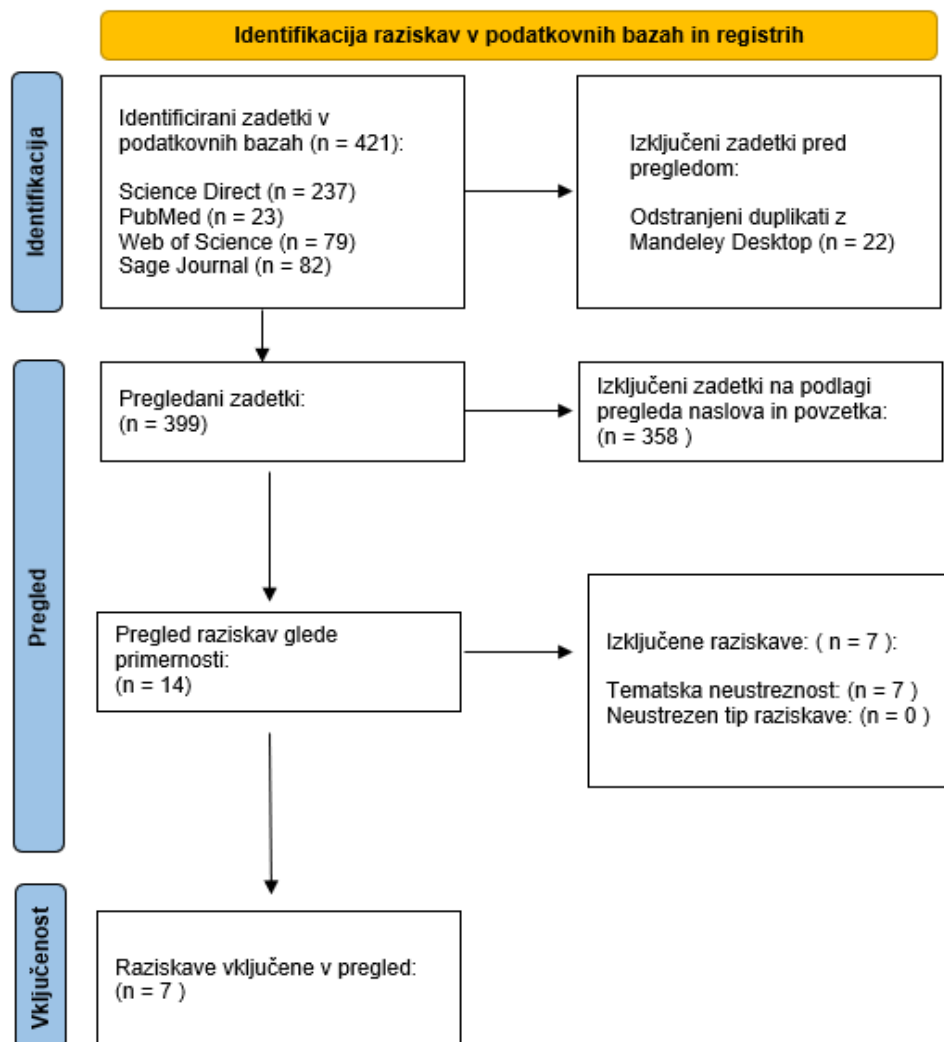
Analizo smo opisno prikazali v evalvacijski tabeli, s pomočjo katere smo prikazali skupne značilnosti izbrane literature. Tabela zajema podatke o avtorju, letu izdaje, državi, ciljih, vrsti raziskav ter glavnih ugotovitvah.

Uporabljena je bila vsebinska analiza, s katero se konceptualno opisujejo pojavi. Cilj je razviti model za konceptualni opis določenega pojavnega dogajanja. Ta metoda omogoča kombinacijo induktivne in deduktivne analize podatkov ter obsega tri ključne faze: pripravo, organizacijo in poročanje rezultatov. Prednost te metode je v tem, da omogoča obdelavo obsežnih besedilnih podatkov iz raznolikih virov (13).

REZULTATI

Rezultati pregleda

S pomočjo zastavljene iskalne strategije in iskalnega niza ter uporabe limitov smo identificirali 421 zadetkov. Največ zadetkov, 237, smo našli v ScienceDirect bazi; v bazi PubMed 23, v bazi Web of Science 79 ter v bazi Sage Journals 82. Po izključitvi duplikatov ($n = 22$) s pomočjo avtomatskih orodji (program Mendeley) smo članke ($n = 399$) pregledali na podlagi naslova in povzetka ter neustrezne izključili ($n = 358$). V naslednjem koraku, po celotnem pregledu zadetkov ($n = 14$), smo tematsko neustrezne ($n = 7$) izključili. V končno analizo smo vključili sedem člankov, kot prikazuje slika 1.



Slika 1: Prikaz diagrama poteka iskanja virov po priporočilih PRISMA (14).

Rezultati analize

Kritično analizo smo izvedli in prikazali v tabeli 1. Vse vključene raziskave so bile kritično ocenjene nad 75 %. Vse raziskave so bile uvrščene v nivo 5 po hierarhiji dokazov. V obliki evalvacijske tabele smo predstavili rezultate analize identificiranih zadetkov (tabela 2).

Tabela 1: Kritična ocena člankov

Kritična ocena za presečne raziskave	Guo et al. (2020)	Goel et al. (2022)	Herma-nowicz et al. (2022)	Silva-Batista et al. (2021)	Dolan & McDermott (2023)	Krzysztoń et al. (2021)	Suzuki et al. (2021)
1. Ali so bili kriteriji za vključitev v vzorec jasno določeni?	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
2. Ali sta bila vzorec in okolje podrobno opisana?	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
3. Ali je bila izpostavljenost izmerjena veljavno in zanesljivo?	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
4. Ali so bila za merjenje stanja uporabljena objektivna, standardna merila?	DA	NE	DA	DA	DA	DA	DA
5. Ali so bili ugotovljeni moteči dejavniki?	NE	DA	DA	DA	DA	DA	DA
6. Ali so bile navedene strategije za obravnavo motečih dejavnikov?	NE	DA	DA	DA	DA	DA	DA
7. Ali so bili rezultati izmerjeni na veljaven in zanesljiv način?	DA	NE	NE	DA	NEJASNO	NE	NEJASNO
8. Ali je bila uporabljena ustrezna statistična analiza?	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA
Skupna ocena	6/8 (75 %)	6/8 (75 %)	7/8 (88 %)	8/8 (100 %)	7/8 (88 %)	7/8 (88 %)	7/8 (88 %)

Tabela 2: Evalvacijska tabela s karakteristikami identificiranih raziskav

Avtor, (leto), država	Raziskovalna metodologija in metoda, vrsta raziskave	Cilj raziskave	Vzorec raziskave	Glavni rezultati identificiranih raziskav
Goel et al. (2022), Indija	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, vprašalnik za telefonsko anketiranje	Raziskati z zdravjem povezano kakovost življenja ambulantno odpuščenih bolnikov s PB med pandemijo covida-19.	$n = 31$ oseb s PB, ki so obiskovali nevrološke klinike med pandemijo covida-19 pred zaprtjem. Povprečna starost-$58,26 \pm 13,6$ $n = 42$ oseb s PB je sodelovalo med kontrolo po ponovnem odprtju ambulate. Povprečna starost: 58.26 ± 13.6.	- O poslabšanju simptomov PB je poročalo 90,3 %, 83,8 % jih kljub potrebi ni moglo obiskati zdravnika. - Glavni vzroki poslabšanja so bili počasna aktivnost, povečan tremor in motnje spanja. Težave z nabavo zdravil je imelo 26 % bolnikov. - Analiza kakovosti življenja, ki je bila merjena z oceno EQ-5Q-5L, je pokazana bistveno nižji rezultat pri prvi skupini z razliko med povprečno skupino $-0,2837$ ($p < 0,001$, 95 % IZ $-0,4269$ do $-0,1377$) in $-21,985$ ($p < 0,001$, 95 % IZ). $-31,8$ do $-12,1$), kar kaže na slabo kakovost življenja oseb v prvi skupini.
Hermanowicz et al. (2022), Združene države Amerike	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, anketni vprašalnik preko elektronske pošte	Oceniti vpliv socialne izolacije na simptome PB.	$n = 718$ anketirancev, od tega: 507 oseb s PB in 211 njihovih negovalcev.	- Zmanjšana socialna podpora med pandemijo izven gospodinjstva (58,5 % vseh odgovorov) je bila tesno povezana s povečanjem depresije in anksioznosti v primerjavi z ohranjenimi ravni socialne podpore ($p < 0,0001$ za obe). - Povezana tudi s povečano obremenitvijo nemotoričnih (poslabšanje spomina, težave pri komunikaciji $p < 0,0009$; nova ali poslabšana zmedenost, $p < 0,0001$; nove ali poslabšane blodnje $p = 0,018$) in motoričnih simptomov PB.

Avtor, (leto), država	Raziskovalna metodologija in metoda, vrsta raziskave	Cilj raziskave	Vzorec raziskave	Glavni rezultati identificiranih raziskav
Guo et al. (2020), Kitajska	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, osebno anketiranje, telefonsko in elektronsko anketiranje	Preučiti vpliv karantene med pandemijo covida-19 leta 2019 na kakovost življenja bolnikov s PB.	$n = 113$ oseb s PB, od tega: 66 moških, starih med 51–86 let, in 47 žensk, starih med 51–86 let.	- Kakovost življenja bolnikov v obdobju epidemije je bila slabša kot po preinitvi epidemije ($p < 0,001$). - Največja izpostavljena težava je bila nezmožnost rednega prejemanja nasvetov ali navodil od zdravnika. - Telemedicina se je izkazala kot uspešen način za prejemanje nasvetov ali navodil samo za tiste, ki so znali uporabljati družabna omrežja in pametne telefone.
Silvia-Batista et al. (2021), Brazil	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, vprašalnik za telefonsko anketiranje	Raziskati spremembe motoričnih in nemotoričnih simptomov pri PB med socialno izolacijo zaradi pandemije covida-19 in raziskati dejavnike, ki bi lahko pojasnili te spremembe.	$n = 478$ oseb s PB, od tega: 255 moških, starih povprečno 67 let, in 167 žensk, starih povprečno 67 let.	- Ocenjeno je klinično poslabšanje nemotoričnih in motoričnih simptomov tekom vsakodnevnih življenjskih aktivnosti (največ čustveno in duševno zdravje ter strah pred padci) in poslabšanje kakovosti življenja. - Samo 31 % oseb je poročalo o telesni aktivnosti na domu z nadzorom na daljavo. - Najbolj pogoste spremembe v kakovosti življenja so bile: zamrznitve hoje, zmanjšan obseg telesne dejavnosti, dnevna rutina in strah pred padci ($p < 0,05$).
Dolan & McDermott (2023), Irska	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, vprašalnik za telefonsko anketiranje	Oceniti vpliv pandemičnih omejitev na poslabšanje simptomov pri bolnikih z blago do zmerno PB.	$n = 19$ oseb s PB: 11 moških, starih med 44–81 let, in 8 žensk, starih med 44–81 let.	- Najpogosteje so poročali o poslabšanju sledečih simptomov PB: bradikinezija, togost, hoja, spanje, razpoloženje, spomin, utrujenost in kakovost življenja. - 95 % jih ni poročalo o spremembah glede nemotoričnih simptomov: zaprtje, govor in bolečina.

Avtor, (leto), država	Raziskovalna metodologija in metoda, vrsta raziskave	Cilj raziskave	Vzorec raziskave	Glavni rezultati identificiranih raziskav
Krzysztoń et al. (2021), Poljska	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, vprašalnik za elektorsko anketiranje preko elektorske pošte	Raziskati vpliv pandemije covida-19 na aktivnost, kakovost življenja in simptome, povezane s PB.	$n = 47$ oseb s PB, starih med 43–90 let (povprečje $72,1 \pm 1,3$ let).	- 55 % oseb pokazalo nižjo stopnjo aktivnosti v primerjavi z obdobjem pred pandemijo. - 36 % anketirancev je poročalo o strahu pred obiskom zdravnika, o težavah z dostopnostjo do zdravil. - O zmanjšanju kakovosti življenja so poročali v 80 %, 83 % pa je navedlo poslabšanje simptomov. - O zmanjšanem stiku z družino in prijatelji je poročalo 94 %. Poslabšanje stikov in občutki izoliranosti so vplivali na upad kakovosti življenja ($p = 0,022$ oz. $p = 0,009$).
Suzuki et al. (2021), Japonska	Kvantitativna metodologija, presečna raziskava, anketni vprašalnik	Raziskati dejavnike kakovosti življenja pri bolnikih s PB med pandemijo covida-19.	$n = 100$ bolnikov s PB s starostjo $72,2 \pm 9,1$ (45 moških in 55 žensk). $n = 100$ negovalci/svojci s starostjo $65,5 \pm 12,0$ (47 moških in 53 žensk).	- V sklopu kakovosti življenja so bile fizične funkcije, splošno zdravje, vitalnost bistveno slabše pri bolnikih s PB kot pri negovalcih. - Poslabšanje simptomov pri PB (povečan stres, zmanjšanje telesne aktivnosti) so opazili pri 29,0 %. Težave z dostopnostjo do bolnišnic je imelo 16,0 %. - O veliki zaskrbljenosti glede covida-19 so poročali pri 47,0 % negovalcev in 50,0 % bolnikov.

V tabeli 3 smo prikazali vsebinsko analizo. Glavna kategorija je bila kakovost življenja bolnikov s PB v času pandemije covida-19. Glavno kategorijo smo razdelili na podkategorije: sprememba motoričnih simptomov, sprememba nemotoričnih simptomov in socialna izolacija. Iz prve kategorije je razvidno, da je pandemija covida-19 vplivala na spremembo motoričnih simptomov, oziroma je prišlo do poslabšanja aktivnosti, povečal se je tremor, prišlo je do zamrznitev hoje, togosti in poslabšanja ravnotežja. V drugi podkategoriji so naštetni spremenjeni nemotorični simptomi, ki so vidno poslabšali psihično stanje bolnikov s PB in njihovo slabo počutje. Zadnja podkategorija prikazuje vpliv socialne izolacije na celotno poslabšanje kakovosti življenja bolnikov s PB.

Tabela 3: Prikaz vsebinske analize

Kategorija	Podkategorija	Kode
------------	---------------	------

Kakovost življenja bolnikov s PB v času pandemije covid-19	Sprememba motoričnih simptomov	Počasna aktivnost, povečan tremor, zamrznitve hoje, togost, slabše ravnotežje.
	Sprememba nemotoričnih simptomov	Motnje spanja, depresija, anksioznost, poslabšanje spomina, nova ali poslabšana zmedenost, utrujenost.
	Socialna izolacija	Strah, stiska, zmanjšanje telesne aktivnosti, spremenjena dnevna rutina, brez podpore družine, zmanjšan stik s prijatelji, nezmožnost obiska zdravnika, nezmožnost prejemanje nasvetov zdravnika, slabša uporaba telemedicine, zaprtje javnozdravstvenih ustanov.

RAZPRAVA

Namen pregleda literature je bil analizirati literaturo na temo kakovosti življenja bolnikov s PB v času pandemije covida-19. S pregledom ustreznih člankov smo odgovorili na raziskovalno vprašanje: Kako je pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pandemija covida-19 vplivala na kakovost njihovega življenja?

Raziskave, ki so bile vključene v analizo (15–21), ugotavljajo značilno poslabšanje kakovosti življenja bolnikov s PB med pandemijo covida-19. Kot glavne vzroke za poslabšanje kakovosti življenja navajajo nezmožnost obiskati zdravnika zaradi ukrepov karantene in zaprtja javnozdravstvenih ustanov.

Bolniki so predvsem poročali o poslabšanju simptomov PB, kot so: počasna aktivnost, togost, motnje hoje, spanja, razpoloženja, spomina, utrujenost in kakovost življenja (19).

Ugotavljali so tudi povečano obremenitev nemotoričnih simptomov: poslabšanje spomina, težave pri govoru ($p < 0,0009$), nova ali poslabšana zmedenost ($p < 0,0001$), nove ali poslabšane blodnje ($p = 0,018$) in poslabšanje motoričnih simptomov PB (17).

V literaturi navajajo splošno poslabšanje vseh simptomov (90,3 %) ter nemožnost obiska pri zdravniku (83,8 %) kljub potrebi (16). Težave z nabavo zdravil je imelo 26 % bolnikov, 36 % anketirancev je poročalo o strahu in nezmožnosti obiskati zdravnika ter o težavah z dostopnostjo zdravil (20). Bolniki so kot največjo težavo izpostavili nezmožnost prejemanja nasvetov ali navodil svojega zdravnika ter težavo z dostopnostjo do bolnišnic, kar je vplivalo na poslabšanje simptomov in poslabšanje kakovosti življenja (15,21).

94 % anketirancev je poročalo o zmanjšanem stiku z družino in prijatelji. Poslabšanje stikov in občutki izoliranosti so pomembno vplivali na upad kakovosti življenja (20). Zmanjšana je bila tudi socialna podpora med pandemijo, ki je bila tesno povezana s povečanjem depresije in anksioznosti v primerjavi z ohranjeno socialno podporo (17).

Velike spremembe in ukrepi, ki so se med pandemijo zgodili v vsakdanjem življenju, so bili povezani tudi s kakovostjo življenja vsakega posameznika na različnih področjih (22).

Telemedicina je bila ocenjena kot uspešen način za prejemanje nasvetov ali navodil samo pri tistih, ki so znali uporabljati družabna omrežja in pametne telefone (15). Silva-Batista s sodelavci (18) so prišli do zaključka, da je negotov sistem e-zdravstva na daljavo prispeval k negativnemu vplivu pandemije covida-19 na kakovost življenja bolnikov s PB.

Osebe s PB spadajo v ranljivo skupino. Na njihovo celovito stanje, ki ga sestavljata ne samo fizično in duševno stanje, lahko vplivajo motorični in nemotorični simptomi bolezni ter tudi drugi dejavniki, kot so čustveni in socialni stiki, ki močno vplivajo na kakovost življenja.

Pregled literature ima nekaj omejitev, ki jih moramo upoštevati pri interpretaciji rezultatov. Raziskave, vključene v razpravo, so samo v angleškem jeziku. Število člankov na to temo je omejeno. Raziskave, ki smo jih vključili v analizo, so v majhnem vzorcu in govorijo predvsem o poslabšanju motoričnih simptomov, sledijo nemotorični simptomi, posledično omenijo tudi poslabšanje kakovosti življenja, zelo malo pa jih je osredotočenih samo na kakovost življenja bolnikov s PB v času pandemije covida-19. V primeru morebitne ponovne pandemije ali druge globalne javnozdravstvene problematike kaže telemedicina najbolj obetavne rezultate kot pomoč za preprečevanje ponovnega poslabšanja kakovosti življenja oseb s PB.

ZAKLJUČEK

Iz pregleda literature ugotavljamo, da je imela pandemija covid-19 veliko vplivov tako na zdravje kot na kakovost življenja bolnikov s PB. Socialna distanca, izolacija, povečan psihološki stres in zmanjšanje mobilnosti v času pandemije covid-19 so vplivali predvsem na poslabšanje motoričnih in nemotoričnih simptomov, kot tudi na kakovost življenja. Ugotavljamo, da je bilo digitalno orodje (telemedicina) koristno samo za tiste, ki so to znali uporabljati in so imeli dostop do mobilne naprave ter interneta.

Multidisciplinarni tim in redna obravnava bolnikov s PB sta bistvenega pomena za izboljšanje kakovosti življenja. Strokovnjaki kot tudi osebe s PB niso bili pripravljeni na globalno pandemijo, ki je pustila trajne posledice na globalni ravni. Uporaba telemedicine v času socialne izolacije se je izkazala kot koristna samo za manjši del populacije, ki so to znali uporabljati. Nadaljnji razvoj telemedicine in približevanje le-tega bolnikom s PB bo v prihodnosti lahko imel veliko koristi za zdravje in dobro počutje posameznikov, njihovih družin in skupnosti.

LITERATURA

1. Zesiewicz TA. Parkinson disease. *Continuum* (N Y). 2019 Aug;25(4):896–918.
2. Menih M. Parkinsonova bolezen. In: Menih M, editor. *Parkinsonova bolezen in druge motnje gibanja: strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2019.
3. World Health Organization. Parkinson disease [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
4. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. Health-related quality of life for Parkinson's disease patients and their caregivers. *J Mov Disord*. 2021 Jan 31;14(1):42–52.
5. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012.03>
6. Opara JA, Broła W, Leonardi M, Błaszczyk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life*. 2012 Dec 15;5(4):375–81.
7. Anghelescu BAM, Bruno V, Martino D, Roach P. Effects of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: a single-centered qualitative study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2022 Mar 12;49(2):171–83.
8. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abushady EM, et al. Mental health, physical activity, and quality of life in Parkinson's Disease during COVID-19 pandemic. *Movement Disorders*. 2020 Jul 7;35(7):1097–9.
9. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing and healthcare*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
10. Polit DF, Beck CT. *Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
11. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
12. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBİ manual for evidence synthesis*. JBİ; 2020.
13. Elo S, Kyngäs H. The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs*. 2008 Apr 18;62(1):107–15.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021 Dec 29;10(1):89.
15. Guo D, Han B, Lu Y, Lv C, Fang X, Zhang Z, et al. Influence of the COVID-19 pandemic on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2020 Oct 5;2020:1–6.
16. Goel A, Narayan SK, Sugumaran R. A telephonic survey of health-related quality of life of outpatient department dropout Parkinson's disease patients during the COVID-19 pandemic. *Acta Neurol Belg*. 2022 Apr 17;122(2):519–23.
17. Hermanowicz N, Ospina MC, Torres-Yaghi Y, Gould S, Papesh K, Rivera JA, et al. Impact of isolation during the COVID-19 pandemic on the patient burden of Parkinson's disease: a PMD Alliance survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Mar;Volume 18:633–43.
18. Silva-Batista C, Coelho DB, Júnior RCF, Almeida LR, Guimarães A, Nóbrega KCC, et al. Multidimensional factors can explain the clinical worsening in people with parkinson's disease during the COVID-19 pandemic: a multicenter cross-sectional trial. *Front Neurol*. 2021 Jul 30;12.
19. Dolan C, McDermott A. The impact of COVID-19 restrictions in Ireland on symptom severity in mild to moderate Parkinson's disease. *British Journal of Occupational Therapy*. 2023 Jan 12;86(1):20–5.
20. Krzysztoń K, Mielącuk-Lubecka B, Stolarski J, Poznańska A, Kępczyńska K, Zdrowowicz A, et al. Secondary impact of COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease—Results of a Polish online survey. *Brain Sci*. 2021 Dec 26;12(1):26.
21. Suzuki K, Numao A, Komagamine T, Haruyama Y, Kawasaki A, Funakoshi K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the quality of life of patients with parkinson's disease and their caregivers: a single-center survey in Tochigi Prefecture. *J Parkinsons Dis*. 2021 Aug 2;11(3):1047–56.
22. Eicher S, Pryss R, Baumeister H, Hövener C, Knoll N, Cohrdes C. Quality of life during the COVID-19 pandemic - Results of the CORONA HEALTH App study. *Journal of health monitoring*. 2021 Oct;6(Suppl 6):2–21.

