

Katja Pavšič¹, Zvezdan Pirtošek²

Nemotorični simptomi Parkinsonove bolezni

Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Parkinsonova bolezen, parkinsonizem, nemotorični simptomi, premotorični simptomi

Parkinsonovo bolezen tradicionalno štejemo med boleznimi gibanja zaradi propada dopaminergičnih nevronov v nigrostriatnem sistemu. Danes pa vse bolj spoznavamo, da je patologija te bolezni mnogo širša in da do okvar lahko pride v mnogih predelih tako centralnega kot perifernega živčevja. Odraž tega je pojav vrste nemotoričnih simptomov (motenj spanja, psihiatričnih, kognitivnih, avtonomnih in senzoričnih motenj). Nemotorični simptomi se pojavijo pri več kot 98 % bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Lahko se pojavijo kadar koli med boleznijo, pogosto pa so prisotni že v predkliničnem obdobju (premotorični simptomi). Premotorični simptomi lahko napovedujejo nastop Parkinsonove bolezni in bi jih lahko uporabili kot biooznačevalce pri odkrivanju oseb s povečanim tveganjem za razvoj Parkinsonove bolezni. Zgodnja prepoznavna Parkinsonove bolezni bo postala še posebej pomembna, ko bomo imeli na voljo učinkovito nevroprotektivno zdravljenje. Nemotorični simptomi so s trajanjem bolezni vse pogostejši in hujši. Pogosto predstavljajo hudo breme bolniku ter močno zmanjšujejo kvaliteto življenja. Zato je izrednega pomena, da te simptome prepoznamo in zdravimo, saj lahko tako močno pripomoremo k boljšemu počutju bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: Parkinson's disease, parkinsonism, non-motor symptoms, pre-motor symptoms

Parkinson's disease is traditionally regarded as a movement disorder caused by the loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system. However, we are becoming more and more aware that pathology of this disease is much wider than initially thought and that degeneration may involve many areas in both central and peripheral nervous systems. This is reflected in a wide spectrum of non-motor symptoms that involve sleep, psychiatric, cognitive, autonomic and sensory disorders. Non-motor symptoms occur in more than 98% of the patients with Parkinson's disease. They can appear at anytime in the course of disease and are often present in the preclinical phase (pre-motor symptoms). The pre-motor symptoms can predate the onset of Parkinson's disease and they could be used as biomarkers for identifying persons at risk for development of Parkinson's disease. Early detection of Parkinson's disease will be of considerable value when neuroprotective therapy becomes available. The non-motor symptoms become more frequent and more severe as the disease progresses. They often represent a huge burden for the patient and can cause a severe decrease in the quality of life. It is therefore very important to recognize and treat these symptoms, as this can significantly improve the patient's well-being.

¹ Katja Pavšič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.pavsic@gmail.com

² Prof. dr. Zvezdan Pirtošek, dr. med., Klinični oddelek za boleznimi živčevja, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je za Alzheimerjevo boleznijo druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen (1). Od nekdaj smo jo imeli za bolezen, pri kateri pride predvsem do motenj gibanja. Med glavne oz. kardinalne simptome, na podlagi katerih postavljamo klinično diagnozo parkinsonizma, spadajo naslednji motorični simptomi: bradikinezija, mišična rigidnost, tremor in motnje posturalnih refleksov (2, 3). Danes pa vse bolj spoznavamo pomembnost t. i. nemoto-

ričnih simptomov. Ti se pojavijo pri večini bolnikov in pomembno vplivajo na kvaliteto življenja (4, 5). Pogosto se pojavijo že več let pred nastopom klasičnih motoričnih znakov in s tem napovedujejo nastop PB (6–10).

Nemotorični simptomi PB so številni in se najpogosteje kažejo kot kognitivne, psihiatrične, avtonomne, senzorične motnje ali kot motnje spanja (tabela 1) (2, 11). Opisoval jih je že sam James Parkinson v svojem Eseju o tresoči paralizi (angl. *An Essay on the Shaking Palsy*), kjer je zapisal: »... poja-

Tabela 1. Spekter nemotoričnih simptomov Parkinsonove bolezni (2, 11, 15, 16). REM – faza spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movements*).

Psihiatrične motnje:

- motnje razpoloženja (depresija, anksioznost, apatija, anhedonija),
- halucinacije, iluzije, psihoze^a ter
- impulzivno-kompulzivno vedenje^a.

Kognitivne motnje:

- blag kognitivni upad,
- izvršitvene in vidnoprstorske motnje ter
- demenca.

Motnje spanja:

- sindrom nemirnih nog, periodični gibi z udi v spanju,
- motnje spanja faze REM,
- žive sanje,
- prekomerna zaspanost čez dan^a,
- razdrobljenost spanja in nespečnost ter
- nenaden nastop spanja.

Avtonomne motnje:

- ortostatska hipotenzija,
- hipotenzija po hranjenju,
- motnje mokrenja (nokturija, urgenca, frekvenca),
- potenje,
- seksualna disfunkcija (hiperseksualnost^a, erektilna disfunkcija, zmanjšanje libida),
- prekomerno slinjenje,
- motnje požiranja,
- slabost in bruhanje^a,
- zaprtje in nezadostno praznjenje črevesja ter
- inkontinenca blata.

Senzorične motnje:

- motnje voha,
- motnje vida,
- bolečina,
- nenadni/nenormalni občutki ter
- motnje vida (motnje barvnega in kontrastnega vida, zamegljen vid).

Razno:

- utrujenost,
- sprememba teže,
- povečano izločanje loja ter
- dvojni vid.

^a Simptomi, povzročeni ali poslabšani z dopaminergičnim zdravljenjem.

vijo se motnje spanja», »Črevo, ki je bilo ves čas otrplo, sedaj, v večini primerov, zahteva pomoč močnih spodbujajočih zdravil«, »Urin in blato se praznita neprostovoljno; in končno, stalna zaspanost z blagim delirijem« (angl. »... *the sleep becomes much disturbed*«, »*The bowels, which had been all along torpid, now, in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power*«, »*The urine and faeces are passed involuntarily; and at the last, constant sleepiness, with slight delirium.*«) (2, 12). Moderne raziskave kažejo, da se nemotorični simptomi pojavijo pri več kot 98 % bolnikov s PB (5, 13). V povprečju ima vsak bolnik 8–12 nemotoričnih simptomov (4, 5, 13). Pojavijo se lahko v katerem koli stadiju bolezni, pogostejši pa so v kasnejših (13, 14). Vzrok za nastanek nemotoričnih simptomov je lahko degeneracija živčevja v sklopu patološkega procesa same bolezni ali pa so posledica oz. stranski učinek zdravljenja z antiparkinsonskimi zdravili. V pozni fazi bolezni se pogosto pojavljajo v t. i. stanju izklopa, ko popusti učinek levodope (11).

Čeprav nemotorične simptome PB poznamo že dolgo, se šele v zadnjih letih zač-

njamo zavedati, kako pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnikov. Zato je zelo pomembno, da jih prepoznamo in zdravimo in tako močno pripomoremo k dvigu kvalitete življenja (4).

PATOFIZIOLOGIJA

Za najpomembnejše oz. najznačilnejše nevropatološko znamenje PB štejemo pojav Lewijevih teles in nevritov ter izgubo dopaminergičnih nevronov v substanci nigri *pars compacta* (SNpc), kar vodi v pomanjkanje dopamina v striatumu in s tem do pojava motoričnih simptomov (17, 18). Motorični simptomi se pojavijo šele, ko odmre vsaj 50 % nevronov v SNpc (19, 20). To pomeni, da se patološke spremembe in s tem predklinična faza bolezni začnejo že mnogo prej, in sicer 5–20 let pred pojavom motoričnih simptomov (21, 22). Poleg tega danes vemo, da patološke spremembe zajemajo mnogo več področij živčevja in ne le substance nigre. Obenem pa ni prizadet le dopaminergični sistem, pač pa pride do okvar tudi v drugih neurotransmitorskih sistemih (noradrenergični, serotoninergični in holinergični) (18). Do poškodb nevronov med

Tabela 2. Domnevna mesta okvar, ki pripomorejo k pojavu posameznih nemotoričnih simptomov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (18).

Nemotorični simptomi	Mesto okvare v živčevju
Kognitivni upad	subkortikalna jedra, limbični predel, možganska skorja
Vidne halucinacije	subkortikalna jedra (npr. amigdala), ventralni temporalni reženi in drugi predeli možganske skorje
Motnje razpoloženja	jedra v možganskem deblu (jedra <i>raphe</i> , <i>locus coeruleus</i>), mezolimbni dopaminergični sistem
Motnje spanja	jedra v možganskem deblu (pedunkulopontino jedro, <i>locus coeruleus</i> , jedra <i>raphe</i>), hipotalamus
Motnje voha	olfaktorni bulbus, anteriorno olfaktorno jedro, amigdala
Bolečina	dorzalni rogovi hrbtenjače, jedra v možganskem deblu, talamus, mezolimbni sistem
Ortostatska hipotenzija	avtonomni živčni sistem (rostralna ventrolateralna medula, dorzalno motorično jedro vagusa, simpatična jedra v hrbtenjači, simpatični gangliji, nadledvične žleze)
Zaprte, motnje mokrenja, erektilna disfunkcija	avtonomni živčni sistem (dorzalno motorično jedro vagusa, visceralni pletež, parasimpatična jedra v hrbtenjači)

PB pride v različnih jedrih v možganskem deblu, vohalnem ter limbičnem področju, diencefalonu, amigdali, hipokampusu, neokorteksu, hrbtenjači, pa tudi v perifernem avtonomnem živčevju srca, gastrointestinalnega trakta in sečnega mehurja (17, 23). Razširjenost patoloških sprememb pri PB bi torej lahko pojasnila pojav nemotoričnih simptomov, ki niso povezani s pomanjkanjem dopamina v nigrostriatnem sistemu (tabela 2) (18).

PREDKLINIČNO OBDOBJE PARKINSONOVE BOLEZNI

Dolgo je veljalo, da se zgodnja faza PB začne s pojavom prvih motoričnih simptomov. Danes vemo, da se nevrodegenerativni proces v mnogih predelih živčevja in s tem predklinična faza bolezni lahko začne že več let pred degeneracijo nevronov v substanci nigri ter pojavom motoričnih simptomov (24).

V predkliničnem obdobju PB se že lahko pojavijo prodromalni nemotorični oz. premotorični simptomi, kot so motnja voha, spanja ter avtonomne motnje (npr. zaprtje) in depresija (1, 25). Čeprav so ti simptomi nespecifični, je več raziskav dokazalo, da lahko napovedujejo nastop klinično izražene PB s pojavom klasičnih motoričnih simptomov (17). Tako imajo moški s slabšo zmožnostjo prepoznavanja vonjev (hipozmijo) kar 5,2-krat večje tveganje za nastop PB, motnja voha pa se lahko pojavi vsaj štiri leta pred razvojem bolezni (6). Nastop PB pogosto napoveduje tudi zaprtje, ki se v povprečju pojavi deset let pred pričetkom PB. Raziskave so pokazale od 3- do 4-krat večjo verjetnost za pojav bolezni pri moških, ki imajo manj kot eno praznjenje črevesja na dan (7, 8). Pogost premotorični simptom so tudi motnje spanja faze s hitrimi gibi zrkla (angl. *rapid eye movement*, REM), za katere je bilo večkrat dokazano, da so povezane s kasnejšim razvojem nevrodegenerativnih bolezni, predvsem tistih z nalažanjem α -sinukleina v možganih (17). Naj-

novejše raziskave tako kažejo, da kar 50 % bolnikov z motnjo spanja faze REM v povprečju 14 let (lahko pa tudi do 50 let) po nastopu motnje razvije PB, 31 % pa demenco v sklopu demence z Lewyjevimimi telesci, multisistemske atrofije (MSA) ali Alzheimerjeve bolezni (9, 10).

V iskanju razlogov za prodromalno obdobje PB je Braak s sodelavci razvil t. i. hipotezo dvojnega udarca. Ugotovili so, da se agregati napačno zvitega α -sinukleina, ki je glavna komponenta Lewyjevih teles, pojavijo v vohalnem sistemu, živčnem pletežu želodčne stene (Meissnerjev pletež) in možganskem deblu že pred degeneracijo v substanci nigri, ter se nato v možgane širijo po stereotipnem vzorcu. Po hipotezi dvojnega udarca naj bi neznan nevrotropni patogen, najverjetneje virus, vstopil v možgane po dveh poteh – skozi nosno sluznico in želodec. Skozi nosno sluznico naj bi vstopil v vohalni živec in se od tam po olfaktornem bulbusu in traktu z anterogradnim prenosom povzpел do področij vohalne skorje v temporalnem režnju. Isti patogen naj bi s požiranjem nazalnih izločkov in sline prišel tudi v želodec ter skozi sluznico vstopil v Meissnerjev živčni pletež. Od tam bi z retrogradnim transportom po preganglionarnih parasimpatičnih nevronih vagusa prispel v dorzalno motorično jedro vagusa v podaljšani hrbtenjači. Nato naj bi se širil navzgor v pons in mezencefalon ter končno dosegel substanco nigro, kasneje pa tudi strukture neokorteksa (1, 26).

Braakova teorija o stereotipnem širjenju agregatov α -sinukleina je porodila vprašanje, kako se ta širi po živčevju, in kmalu so znanstveniki dobili idejo, da deluje na podoben način kot prioni (27). Podlaga tej t. i. prionski teoriji je bil posmrtni dokaz Lewyjevih telesc z agregati α -sinukleina v embrionalnih dopaminergičnih nevronih, ki so jih presadili v putamen bolnikov s PB. Lewyjeva telesa v presajenih nevronih so našli 10–22 let po presaditvi pri štirih raz-

ličnih bolnikih (28–32). Pri tako mladih nevronih navadno Lewyjevih telesc ne najdemo, kar nakazuje, da je prišlo do širjenja α -sinukleina iz sosednjih nevronov, ki so že bili podvrženi degenerativnemu procesu PB. Kasneje opravljene raziskave na celičnih kulturah in na živalskih modelih so pokazale, da se je α -sinuklein resnično zmožen s pomočjo najrazličnejših mehanizmov širiti iz celice v celico, spodbujati spremembo v načinu zvijanja proteina (iz α -vijajne strukture v β -nagubani list) in vplivati na agregacijo α -sinukleina. Vse to so značilnosti prionskih delcev, kar pomeni, da širjenje patoloških sprememb pri PB morda poteka podobno kot pri prionskih boleznih (27, 28).

Čeprav obstaja več kritik tako prionske teorije kot teorije dvojnega udarca, bi z zgodnjim pojavom in širitvijo degenerativnih sprememb po živčevju lahko pojasnili nastop nemotoričnih simptomov že v predkliničnem obdobju PB. Lokacije agregatov α -sinukleina in s tem okvare nevronov v zgodnjem obdobju bolezni se namreč ujemajo s premotoričnimi simptomi. Okvara v vohalnem sistemu bi lahko pojasnila motnje voha, agregati v enteričnem živčevju in v jedrih možganskega debla pa zaprtje in motnje spanja faze REM (18, 23). Poleg tega so podobno razporeditev in razširjenost Lewyjevih telesc v premotoričnem obdobju pokazale tudi druge raziskave (18, 24, 33).

Ne glede na etiologijo nastanka bolezni in premotoričnih simptomov pa lahko le-ti nesporno napovedujejo nastop PB. V kombinaciji s slikovno diagnostiko ali z molekularnimi bioznačevalci bi jih lahko uporabili kot predklinične pokazatelje za odkrivanje oseb s povišanim tveganjem za razvoj bolezni (17). Če oz. ko bomo imeli na voljo učinkovito nevroprotektivno zdravljenje, bo prepoznava teh oseb izredno pomembna, saj bomo lahko pričeli z zdravljenjem, še preden bo prišlo do hujše okvare nevronov. Razvoj bolezni bomo tako lahko upočasnili ali celo preprečili (17, 18).

PSIHIATRIČNE MOTNJE

Pri PB lahko pride do mnogih psihiatričnih simptomov, ki v veliki meri temeljijo na motnji v dopaminergičnem prenosu. Na splošno velja, da ob pomanjkanju dopamina pride do simptomov, kot sta apatija in depresija, ob presežku (uporaba dopaminergičnih zdravil) pa do kompulzivnega vedenja in halucinacij (34). Zanimivo je, da se mnogi psihiatrični simptomi (npr. depresija, apatija in halucinacije) ter tudi demenca pogosteje pojavljajo pri obliki PB, pri kateri ne prevladuje tremor (angl. *non-tremor dominant*) (11, 35).

Motnje razpoloženja

Najpogostejše motnje razpoloženja, ki se pojavljajo pri bolnikih s PB, so depresija, apatija oz. abulija ter anksioznost (11). Dokazano je bilo, da so motnje razpoloženja med najbolj motečimi nemotoričnimi simptomi in da močno zmanjšujejo kvaliteto življenja (4, 36, 37). Pri bolnikih s PB se pojavljajo pogosteje kot pri kontrolnih skupinah bolnikov, zato verjetno ne predstavljajo le čustvenega odziva na bolezen, pač pa so del spektra nemotoričnih simptomov s specifičnimi okvarami v možganih (38–40). Pogosto se motnje razpoloženja pri bolnikih prepletajo in nastopajo sočasno (11).

Depresija

Depresija je med najpogostejšimi nemotoričnimi simptomi PB, saj ima vsaj blage simptome depresije tudi do 50 % bolnikov (40–44). Poleg tega je to simptom, ki najbolj zmanjšuje kvaliteto življenja bolnikov (4, 36). Lahko se pojavi kot premotorični simptom ali pa nastopi kadar koli v poteku bolezni (3). Ugotovili so, da je depresija pri PB lahko del spektra nemotoričnih simptomov ter da nastane zaradi okvare dopaminergičnih, noradrenergičnih in serotoninergičnih nevrotransmitorskih poti v limbičnem sistemu (39, 40). Zato je zelo pomembno, da jo prepoznamo in zdravimo. Kljub temu pa ostaja v več kot 50 % primerov

neprepoznana in nezdravljena (41, 42). Eden izmed razlogov za to je, da simptome depresije, kot so anhedonija, zmanjšanje koncentracije, motnje spanja in upočasnjenost, težko ločimo od ostalih simptomov PB. Poleg tega imajo depresivni bolniki s PB redko občutke krivde ali nevrednosti, ki so sicer pri depresiji pogosti (45). Razlog za nezadostno zdravljenje depresije je tudi, da zdravniki depresijo pri PB pogosto pripišejo zgolj čustveni reakciji na bolezen (11).

Apatija

Apatija se kot nemotorični simptom zelo pogosto pojavlja skupaj z depresijo, lahko pa se pojavi tudi samostojno, kar nakazuje, da je mehanizem nastanka apatije in depresije različen (40, 44). Poleg tega je močno povezana s kognitivnim upadom (46). Nastanek je povezan z motnjami v limbičnem sistemu, v čelnem in senčnem režnju (46, 47). Za apatijo je značilno predvsem pomanjkanje motivacije, ki se kaže s pomanjkanjem interesa do novih stvari, zmanjšanim čustvenim odzivom, zmanjšanjem govora in motoričnih aktivnosti. Za razliko od depresije razpoloženje ni negativno in človek psihično ne trpi, ampak je razpoloženje evtimno (48). Kljub temu pa tudi apatija pomembno zmanjšuje kvaliteto življenja ter je verjetno povezana s hitrejšim napredovanjem tako motoričnih kot kognitivnih simptomov bolezni (5, 40).

Anksioznost

Anksioznost je prisotna pri do 40 % bolnikov s PB in se lahko pojavi že pred pojavom motoričnih simptomov (35, 49–51). Pogostejša je pri mlajših bolnikih (35). Najpogosteje se pojavlja v obliki panične motnje, generalizirane anksioznosti in socialne fobije (35, 43). Anksioznost in razpoloženje se lahko spreminjata v skladu s t. i. motoričnimi nihanjem vklop-izklop, do katerih pride zaradi nihanja v koncentraciji dopamina ob dopaminergičnem zdravljenju (3, 35, 52–55). Simptomi anksioznosti se v teh

primerih okrepijo v stanju izklopa in omilijo v stanju vklopa. Čeprav bi pojav anksioznosti v stanju izklopa lahko pomenila le čustveno reakcijo na slabše telesno počutje, so raziskave pokazale, da je odzivna na dopaminergično zdravljenje. Ob učinku dopaminergičnega zdravljenja na zmanjšanje motoričnih nihanj namreč pride tudi do zmanjšanja simptomov anksioznosti (43, 52–54). To potrjujejo tudi raziskave, ki so pokazale manj anksioznosti po zdravljenju z globoko stimulacijo subtalamičnega jedra, ki prav tako ublaži motorična nihanja (56, 57).

Psihoze in halucinacije

Psihotični simptomi se pojavijo pri 20–30 % bolnikov s PB (58). Najpogostejše so vidne halucinacije, pojavljajo pa se tudi halucinacije drugih vrst (predvsem slušne), iluzije, paranoidne blodnje in delirij (59).

Psihotični simptomi pri PB se lahko pojavijo zaradi samega patološkega procesa bolezni, predvsem degeneracije holinergičnih nevronov, pogosto pa so posledica uporabe antiparkinsonskih zdravil (antiholinergikov ali dopaminergikov) in po prenehanju jemanja zdravil večinoma izzvenijo. Tveganje za pojav psihotičnih simptomov pri bolnikih s PB poveča tudi višja starost, trajanje in napredovanje bolezni, kognitivni upad, depresija in motnje spanja. Najpogosteje so psihotični simptomi posledica kombinacije več naštetih dejavnikov (58–65). Običajno se ti simptomi pojavijo več let po začetku PB. Če se pojavijo že kmalu po začetku simptomov parkinsonizma, je bolj verjetno, da ne gre za PB, ampak za demenco z Lewyjevim telesci (58, 59, 66). Kljub temu pa je pojav vidnih halucinacij tudi pri PB povezan z višjo gostoto Lewyjevih telescev v parahipokampusu, amigdali, čelnih, senčnih in temenskih režnjih. Tudi sicer je patohistološka slika PB in demence z Lewyjevim telesci enaka in morda gre za isto obolenje. Vendar pa ti bolezni po definiciji razlikujemo glede na čas pojava demence, ki se pri

demenci z Lewyjevimimi telesci pojavi v prvem letu od pojava parkinsonskih motoričnih simptomov, pri PB pa kasneje (59, 67).

Klinični spekter psihotičnih simptomov se ob uporabi antiholinergičnih in dopaminergičnih zdravil razlikuje. Značilno je, da antiholinergiki sprožijo pojav delirija (t. i. toksični delirij), dopaminergična zdravila pa povzročijo psihozo (t. i. dopaminomimetična psihoza) (65).

Toksični delirij

Toksični delirij je stanje, pri katerem pride do globalnih motenj v delovanju možganov. Kaže se z motnjami v zavedanju, orientaciji, koncentraciji, ciklu spanja in budnosti ter pogosto tudi z motenim zaznavanjem okolja, mišljenjem, občutkom strahu in preganjanosti, agitacijo, halucinacijami, tremorjem in avtonomnimi motnjami (npr. potenje, tahikardija, priapizem, midriaza). Delirij nastane hitro in simptomi preko dneva pogosto nihajo (65, 68).

Dopaminomimetična psihoza

Dopaminomimetična psihoza je subakutno stanje, pri katerem pride do hudih iluzij (izkrivljene zaznave resničnih dogodkov ali podatkov) in/ali vidnih, redkeje tudi drugih halucinacij. Za razliko od delirija ti bolniki nimajo motenj zavedanja, orientacije in koncentracije. Zelo pogosto imajo bolniki še pred pojavom psihoze motnje spanja, predvsem žive sanje (65, 68). Začne se s pojavom vidnih halucinacij, ki se lahko kažejo le kot potujoče sence ali napačna interpretacija predmetov iz okolice, pogosteje pa gre za kompleksne halucinacije oseb, živali ali predmetov. Na začetku so halucinacije prijazne ter enostavne in jih bolniki zlahka prepoznavajo, sčasoma pa postajajo vse hujše, strašljive in vodijo v paranoidno mišljenje, zmedenost, iluzije, agitacijo in končno lahko tudi v delirij. Stanje lahko postane tako nevzdržno, da je treba bolnike sprejeti v bolnišnico ali nastaniti v dom starejših občanov (11, 58, 59, 65, 69).

Impulzivno-kompulzivno vedenje

Pri 6,0–15,5 % bolnikov s PB, ki se zdravijo z dopaminergičnimi zdravili, pride do različnih oblik impulzivno-kompulzivnega vedenja, ki obsegajo dopaminski disregulacijski sindrom (DDS), motnje v nadziranju impulzov (angl. *impulse control disorders*) in stereotipna ponavljajoča se dejanja (angl. *punding*) (70–72). Te motnje se običajno pojavijo ali poslabšajo ob uvedbi dopaminergične terapije ali povečanju odmerka, opisane pa so tudi ob zdravljenju z globoko stimulacijo možganov. Ob zmanjšanju odmerka ali ukinitvi dopaminergičnih zdravil se simptomi običajno izboljšajo ali izginejo (72). Do pojava kompulzivnega vedenja pri dopaminergičnem zdravljenju naj bi prišlo zaradi relativno povečanega dopaminskega prenosa v ventralnem striatumu v primerjavi z dorzalnim striatumom, kar vodi do povečanega dopaminskega prenosa v ventralni kortikostriatni in limbicni poti, ki vplivata na nagradni sistem v možganih (34).

Dopaminski disregulacijski sindrom

DDS je iatrogena motnja, pri kateri pride do odvisniškega vedenja v zvezi z uporabo dopaminske nadomestne terapije. Pojavlja se predvsem ob uporabi levodope pa tudi dopaminskih agonistov (npr. apomorfin). Bolniki z DDS si začnejo brez zdravnikovega pooblastila odmerjati večje in pogostejše odmerke dopaminergičnih zdravil, kot bi bilo potrebno za nadzor motoričnih simptomov. Na vsak način se namreč želijo izogniti nelagodnemu stanju izklopa, poleg tega se njihovo počutje ob uporabi dopaminergičnega zdravila izboljša. Sčasoma jemanje teh zdravil vodi do pojava diskinezij in do socialno motečega vedenja. Pri povečanem vnosu zdravila ti bolniki postanejo hipomanični ali manični, nemirni in agresivni. Ob odtegnitvi zdravila pa razvijejo znake odtegnitvenega sindroma s hudim hlepenjem po zdravilu s stanjem disforije, depresije, razdražljivosti in anksioznosti (71).

Motnje v nadziranju impulzov

Motnje v nadziranju impulzov predstavljajo nezmožnost upiranja določenim impulzom, nagonom ali skušnjavam, kar vodi v patološko hazardiranje, hiperseksualnost, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in uporabo zdravil, hobizem, kopičenje, kleptomanijo, impulzivno kajenje itd. (34, 71, 73). Te motnje se pojavljajo predvsem pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti v višjih dozah, ter so pogostejše pri bolnikih z DDS (74, 75).

Stereotipna ponavljajoča se dejanja

Stereotipna ponavljajoča se dejanja predstavljajo kompleksno stereotipno brezciljno vedenje z močno potrebo po izvajanju ponavljajočih se nalog, kot so sestavljanje in razstavljanje, razvrščanje, zbiranje, kopičenje in preučevanje predmetov. Takšno vedenje se pojavlja tudi pri odvisnikih od kokaina in amfetaminov (71).

Impulzivno-kompulzivno vedenje predstavlja breme tako bolniku kot tudi skrbniku. Vodi lahko v hudo finančno in psihološko stisko ter bolnika spravlja v zadrego. Poleg tega ti bolniki pogosto padejo v konflikt z ljudmi iz okolice, kar lahko vodi do izgube prijateljev in službe. Bolnik zdravnika pogosto ne obvesti o kompulzivnem vedenju, zato moramo po njem usmerjeno vprašati. V primeru pojava kompulzivnega vedenja je treba primerno prilagoditi dopaminergično zdravljenje, bodisi z zmanjšanjem odmerka bodisi z uporabo antiparkinsonskega zdravila druge skupine (11, 72, 73, 76).

KOGNITIVNE MOTNJE

Že v zelo zgodnjem obdobju bolezni lahko z natančnimi metodami pri skoraj vseh bolnikih dokažemo blag kognitivni upad. Gre za subtilne kognitivne spremembe, ki se jih bolnik pogosto ne zaveda in jih tudi zdravnik brez natančnejših preiskav lahko spregleda. Raziskave so pokazale, da imajo skoraj vsi bolniki z novo odkrito PB pri-

manjklaj v izvršitvenih funkcijah, skoraj 50 % jih ima vidnoprstorske motnje, 45 % jih ima motnje spomina, 20 % pa jih že ima motnje govora in poimenovanja, ki so sicer značilne za kasnejše obdobje z razvojem demence (77, 78). S časom imajo ti bolniki vse več kognitivnih motenj, ki postanejo očitne tako bolniku kot njegovi okolici. Z leti bolniki lahko razvijejo polno sliko demence (16, 77).

Izvršitvene in vidnoprstorske motnje

Že zgodaj v poteku PB pogosto pride do motenj v izvršitvenih funkcijah, kar s tujko imenujemo diseksekutivni sindrom. Bolniki imajo težave z vzdrževanjem pozornosti, načrtovanjem in organiziranjem dnevnih aktivnosti, delovnim spominom oz. zmožnostjo zadrževanja informacij med dnevnimi opravili, učenjem ipd. (16, 77). Do tega pride predvsem zaradi pomanjkanja dopamina v čelno-striatnem dopaminergičnem sistemu. To dokazuje tudi odkritje, da dopaminergično zdravljenje v zgodnjih fazah PB bolnikom izboljša izvršitvene funkcije in spomin (79, 80).

Pogosto imajo bolniki s PB tudi motnje vidnoprstorskega dojetja in vizualnega ter besednega spomina. Te motnje ne temeljijo na dopaminergičnem prenosu in so značilne za okvaro posteriornih predelov možganske skorje (16, 77).

Demenca

Z napredovanjem bolezni se kognitivne motnje slabšajo, motnje spomina ter izvršitvenih funkcij postajajo vse hujše. Pri določenih bolnikih se nato razvije polno izražena demenca (16, 77). Demenca, pridružena PB, predstavlja 3–4 % demenc v splošni populaciji (81). Bolniki s PB imajo kar petkrat povečano tveganje za razvoj demence (82). Raziskave kažejo, da za demenco trpi okrog 30 % bolnikov s PB (81). Vendar pogostost demence pri teh bolnikih močno narašča s starostjo in napredovanjem bolezni ter se

pri starosti 90 let poveča na 80–90 % (83). Na razvoj demence pri PB poleg starosti, trajanja in napredovanja bolezni vplivajo tudi višja starost ob nastopu bolezni, prisotnost halucinacij, slabši spomin in družinska anamneza demence (11, 82).

Običajno gre pri PB za subkortikalno obliko demence. Za razliko od kortikalne (npr. Alzheimerjeve) demence, pri kateri so prizadete predvsem višje kortikalne funkcije, kot so spomin, govor, reševanje problemov in podobno, gre pri subkortikalni predvsem za upočasnitev miselnih procesov, zmanjšanje motivacije in iniciative, težave pri načrtovanju in odločanju, motene vidnoprostorske funkcije ter motnje razpoloženja. Kasneje pride tudi do vedno hujših težav z govorom in spominom (11, 77, 84).

Do demence pri PB pride torej več let po nastopu motoričnih simptomov. Če se demenca razvije že v prvem letu po nastopu motoričnih simptomov, bolezen imenujemo demenca z Lewyjevim telesci (85).

Pozni pojav demence pri PB bi lahko bil v skladu z Braakovo teorijo o postopnem napredovanju agregatov α -sinukleina proti strukturam neokorteksa. Raziskave so namreč pokazale povišano število Lewyjevih telescev v kortikalnih strukturah bolnikov z demenco v okviru PB (86). Poleg tega naj bi k razvoju demence pripomogla tudi subkortikalna prizadetost z degeneracijo dopaminergičnih nevronov v substanci nigri in noradrenergičnih nevronov v *locus coeruleus*. Pomembno vlogo v patogenezi demence pri PB pa igra okvara holinergičnega sistema z degeneracijo bazalnega Meynertovega jedra in njegovimi ascendentnimi potmi (16, 87).

MOTNJE SPANJA

Motnje spanja se pojavijo pri 74–98 % bolnikov s PB in so lahko prisotne že v predklinični fazi bolezni (88). Še pogostejše in hujše pa postanejo z napredovanjem bolezni.

Lahko motijo nočno spanje (motnje spanja faze REM, nespečnost in sindrom nemirnih nog), lahko pa so prisotne tudi čez dan

(prekomerna zaspanost ali nenaden nastop spanja) ter predstavljajo enega najbolj motečih simptomov (37, 89). Motnje spanja je torej treba primerno diagnosticirati in zdraviti, saj tako postane bolnikov spanec trdnejši in zaspanost čez dan manjša (89).

Motnje spanja faze s hitrimi gibi zrkel

Motnje spanja faze REM se pojavijo pri do 50 % bolnikov s PB (90–92). Pojavijo se lahko več let pred nastopom bolezni in do 50 % ljudi z motnjo spanja faze REM kasneje razvije klinično sliko PB (9).

Običajno so mišice med fazo REM atonične, pri motnji spanja faze REM pa je mišični tonus povišan. To se kaže z močnimi gibi med fazo REM, s katerimi človek izraža, kar sanja. Pogosto so ti gibi zelo siloviti in vodijo do udarcev ob posteljo, predmete ob postelji ali celo udarca partnerja. Pri tem so pogoste poškodbe, kot so podpludbe, raztrganine, izpahi in zlomi. Pogosto so prisotne tudi različne vokalizacije, ki zajemajo govornjenje, kričanje in celo grožnje. Bolniki to dogajanje občutijo kot izražanje živih, neprijetnih in bojovitih sanj (3, 11, 89, 93). Za postavitev diagnoze motnje spanja faze REM je potrebno polisomnografsko testiranje, saj je občutljivost klinične diagnoze le okrog 30 % (94).

Motnje spanja faze REM se pogosto pojavljajo tudi skupaj z drugimi sinukleiniopatijami, kot sta demenca z Lewyjevim telescem in MSA, ter lahko napovedujejo njihov nastop (9, 10).

Raziskave so pri bolnikih z motnjo spanja faze REM pokazale prisotnost Lewyjevih telescev in nevrinov ter α -sinukleina v jedrih možganskega debla, ki so odgovorna za nadzor spanja REM (95). Degeneracija jeder v možganskem deblu in s tem pojav motenj spanja faze REM že v predkliničnem obdobju PB se sklada tudi z Braakovim modelom napredovanja bolezni. To še dodatno nakazuje na patofiziološko povezavo med PB in motnjami spanja faze REM (26).

Nespečnost

Nespečnost se pojavlja pri 54–60 % bolnikov s PB. Pojavlja se v različnih oblikah, in sicer kot motnja začetka spanja, razdrobljenost spanja in prezgodnje zburjanje (96).

Motnja začetka spanja je v okviru PB enako pogosta kot v splošni populaciji, prekinjenost spanja in prezgodnje zburjanje pa se pogosteje pojavljata pri osebah s PB. Vzrokov za nespečnost je več. Lahko so povezane s samimi patološkimi spremembami v možganskem deblu, lahko pa so posledica starosti, različnih motoričnih simptomov (kot so boleča distonija in mišični krči), živih sanj in nočnih mor, motenj spanja faze REM, nokturijske, psihiatrične simptome (še posebej depresije) ter dopaminergičnih zdravil (88, 96, 97). Ugotovili so, da aplikacija levodope z nadzorovanim sproščanjem povzroči manj nočnih simptomov kot aplikacija standardne levodope (88). Dokazana je bila tudi močna povezava nespečnosti s trajanjem bolezni, ženskim spolom in depresijo (96). Nespečnost je zelo pogosta težava pri osebah, ki trpijo za depresijo, lahko pa tudi pripomore k razvoju depresije (96, 98). Ker je depresija že tako pogostejša pri bolnikih s PB, je potrebno tiste, ki imajo probleme z nespečnostjo, še dodatno pregledati za depresijo (96).

Sindrom nemirnih nog in periodičnih gibov z udi v spanju

Sindrom nemirnih nog je pogosta nevrološka motnja, ki se pojavlja pri 5–15 % splošne populacije (99). Zanj je značilna potreba po gibanju nog, ki jo spremljajo neprijetni občutki v nogah. Ti simptomi se pojavljajo med mirovanjem oz. počitkom, običajno zvečer, in vsaj delno izginejo ob telesni aktivnosti (11, 89). Je tesno povezan s sindromom periodičnih gibov z udi v spanju, ki se kaže s počasnimi, ritmičnimi gibi, predvsem z dorzalno fleksijo stopala (89, 100, 101).

Do sindroma nemirnih nog pride zaradi oslabljenega dopaminskega prenosa v možganih in dokazano je bilo, da je dopa-

minergično zdravljenje uspešno pri ublažitvi simptomov. Zato je bilo več raziskav namenjenih iskanju povezave med sindromom nemirnih nog in PB. Kljub temu še ni čisto jasno, ali je ta sindrom v okviru PB dejansko pogostejši kot v splošni populaciji (99, 102, 103). Prevalenco sindroma nemirnih nog pri PB je namreč težko ugotavljati, saj se podobno kažejo tudi druga klinična stanja, kot je akatizija (subjektivni občutek nemira z močno željo po gibanju, ki se običajno pojavi ob uporabi antipsihotikov), ter simptomi, podobni sindromu nemirnih nog, ki se pojavljajo ob fenomenu izzvenenja učinka dopaminergičnih zdravil (102). Po drugi strani bolniki s PB prejemajo dopaminergično terapijo, ki simptome sindroma nemirnih nog ublaži, kar morda pomeni, da je ocena prevalence tega sindroma pri bolnikih s PB vsaj v določenih raziskavah podcenjena (104).

Patofiziološko pri sindromu nemirnih nog ne pride do degeneracije in pojava Lewyjevih teles v nigrostriatnem sistemu v takšni meri kot pri PB, ampak pride do hujše degeneracije v drugih dopaminergičnih poteh, predvsem v mezokortikolimbicnem sistemu (103). Zato nekateri menijo, da je patofiziologija teh dveh bolezni različna (99, 102).

Prekomerna zaspanost čez dan in nenaden nastop spanja

Prekomerna zaspanost čez dan se pri bolnikih s PB pojavlja v 33–76 % in je pogostejša kot pri kontrolni skupini (105, 106). Kaže se s težnjo k dremanju v različnih situacijah, lahko pride tudi do t. i. napadov spanja oz. nenadnih nastopov spanja, ki se pojavijo brez prehodne dremavosti. Bolnik nenadoma zaspi v najrazličnejših okoliščinah (npr. med kosilom, sestankom ali celo vožnjo). To pomembno vpliva na družinsko, poklicno in socialno življenje ter lahko vodi v razdražljivost ali celo depresijo. Poleg tega je lahko nenaden nastop spanja med vožnjo izredno nevaren, zato je treba pri bol-

nikih s PB redno spremljati stopnjo zaspanosti čez dan, še posebej ob spremembah dopaminergičnega zdravljenja. Večina antiparkinsonskih zdravil, še posebej dopaminski agonisti, kot stranski učinek povzročata prekomerno zaspanost. Poleg zdravil so lahko vzrok za prekomerno zaspanost čez dan tudi težave s spanjem ponoči. Vendar imajo tudi mnogi bolniki, ki ponoči dolgo spiyo, velike težave z dnevno zaspanostjo, kar morda nakazuje na centralno hipersomnijo. To domnevo potrjujejo tudi raziskave, ki so pri bolnikih s PB dokazale degeneracijo z Lewyjevim telesci v različnih predelih možganov, ki skrbijo za budnost (89, 107). Da je prekomerna zaspanost čez dan del nevrodegenerativnega procesa, nakazuje tudi odkritje, da imajo ljudje, ki so bolj zaspani čez dan, kar trikrat povečano tveganje za razvoj PB (108).

AVTONOMNE MOTNJE

Pri bolnikih s PB so pogosto prisotne motnje avtonomnega sistema (npr. gastrointestinalne, urološke, kardiovaskularne, termoregulacijske in seksualne) (2). Pogostejše so s starostjo, napredovanjem bolezni in uporabo zdravil (110). Mnogi od teh simptomov so med najbolj motečimi in bolnike s PB tako psihično kot tudi socialno onesposablja (37). Zaradi sramu jih bolniki pogosto ne omenijo zdravniku in tako ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Zato je treba po simptomih avtonomnih motenj bolnika usmerjeno povprašati ter jih zdraviti (11, 37).

Parkinsonizem s simptomi avtonomnih motenj srečamo tudi pri MSA, kar pogosto povzročata težave pri razlikovanju teh dveh bolezni (110, 111). Pojav avtonomnih motenj, še posebej ortostatske hipotenzije, naj bi predstavljal celo izključitveni kriterij za postavitev diagnoze PB. Vendar je bilo dokazano, da so tako ortostatska hipotenzija kot tudi ostali avtonomni simptomi pogosto del tipične klinične in patološke slike bolezni. Avtonomne simptome pri PB lahko sprožijo tudi dopaminergična zdravi-

la, kar lahko še oteži ločevanje med MSA in PB. Le če se avtonomni simptomi pojavijo zelo zgodaj in v hudi obliki ter niso povezani z jemanjem zdravil, jih torej lahko štejemo za netipične simptome PB in premislimo o diagnozi MSA (112). Seveda pa kaže MSA slabšo odzivnost na levodopo. V pomoč pri ločevanju obeh bolezni so nam tudi različni napovedni modeli, ki ti bolezni razločujejo na podlagi več kliničnih značilnosti (110, 111).

Ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija se pogosto pojavlja pri starejših ljudeh, pri bolnikih s PB pa je prisotna v okrog 20–50 % (112, 113). Lahko je posledica zdravljenja z antiparkinsonskimi ali antihipertenzivnimi zdravili, lahko pa gre za primarno okvaro avtonomne funkcije zaradi patološkega procesa v perifernem in centralnem živčevju. Ta proces se kaže s široko razporeditvijo Lewyjevih telescev tako po perifernem živčevju kot tudi po predelih centralnega živčevja, ki nadzirajo avtonomne funkcije (npr. baroreceptorski refleks). Pride lahko tudi do disregulacije avtonomnih receptorjev v perifernem živčevju in simpatične denervacije srca (23, 112).

Motnje mokrenja

Motnje mokrenja so pri PB prisotne pri okrog 30 % bolnikov in so bistveno pogostejše kot pri zdravih. Najpogostejše se kažejo kot nokturija, frekvenca, urgenca in urgentna inkontinenca. Najpogostejši vzrok motenj mokrenja pri PB je čezmerno aktivni sečni mehur s hiperrefleksijo detruzorja (114–116).

V nadzor mikcijskega refleksa so vključeni dopaminergični mehanizmi. Aktivacija receptorjev D1 naj bi zavirala, aktivacija receptorjev D2 pa pospešila mikcijski refleks. Skupna aktivnost v bazalnih ganglijih pri zdravih osebah učinkuje zaviralno na mikcijski refleks. Pri osebah s PB zaradi pomanjkanja dopaminergičnih nevroinov v substanci nigri ne pride do zadostne

stimulacije D1-receptorjev, kar vodi v pomanjkanje zaviranja in prekomerno aktivni sečni mehur (116).

Spolna disfunkcija

Spolna disfunkcija je pogosta težava, s katero se srečujejo bolniki s PB, in prizadene tako moške kot ženske. Pri moških pride predvsem do motenj erekcije, prezgodnje ejakulacije ali nezmožnosti ejakuliranja, pri ženskah pa do zmanjšanja libida in seksualne vzburljenosti ter nezmožnosti doseganja orgazma (117, 118).

Etiologija spolne disfunkcije pri PB je multifaktorska in zajema fizične, psihološke, nevrobiološke in farmakološke vzroke (119). Povezana je s prisotnostjo vzporednih bolezni, jemanjem zdravil in stopnjo napredovanja bolezni. K zmanjšanju spolne funkcije in zadovoljstva v spolnosti pomembno prispevajo tudi depresija, fizična nezmožnost, rigidnost, tremor in ostali motorični simptomi, pa tudi sprememba videza, slinjenje in potenje (117).

Obenem pa lahko pri PB pride tudi do hiperseksualnosti, ki se pojavi predvsem pri mladih moških in je povezana zlasti z jemanjem dopaminskih agonistov (118).

Gastrointestinalni simptomi

Bolniki s PB se pogosto srečujejo z različnimi simptomi gastrointestinalnega trakta, kot so zaprtost, slabost, bruhanje, disfagija, slinjenje in inkontinenca blata. Ti simptomi bolnike pogosto tako psihično kot tudi socialno onespobljajo (2, 11).

Vzrok gastrointestinalnim motnjam je lahko okvara dorzalnega motoričnega jedra vagusa ali degeneracija enteričnega živčevja ob prisotnosti Lewyjevih teles v Meissnerjevem in Auerbachovem živčnem pletežu, pa tudi v požiralniku bolnikov s PB (23).

Motnje požiranja

Motnje požiranja (disfagija) pri PB so zelo pogoste. So posledica motoričnih motenj, ki zajemajo gastrointestinalni trakt od ust

do zgornje požiralnikove mišice zapiralke (tremor jezika, oslABLJENA peristaltika žrela, omejeno odpiranje zgornje požiralnikove zapiralke) (120). Posledica oslABLJENEGA in redkejšega požiranja je prekomerno slinjenje (sialoreja). Le-to bolnike spravlja v hudo zadrego in povzroča težave pri govoru in hranjenju; nabiranje slin v ustih pa lahko vodi tudi do aspiracijske pljučnice (3, 120, 121).

Slabost

Slabost je pogosto neželeni učinek delovanja dopaminergičnih zdravil na center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači, lahko pa je tudi posledica oslABLJENEGA gibanja želodca. Zmanjšano gibanje želodca in s tem zakasnelo praznjenje se poleg slabosti odraža tudi z bruhanjem, hitro sitostjo in anoreksijo (11, 122).

Zaprtje

Zaprtje je eden najpogostejših nemotoričnih simptomov. Pogosto se pojavlja že kot premotorični simptom in lahko za več kot deset let napoveduje nastop PB (7, 8, 123). Vzrok za zaprtje je lahko zmanjšana gibljivost črevesja zaradi degeneracije enteričnega živčevja in kopičenja Lewyjevih teles ali pa motnja v delovanju mišič medeničnega dna (23, 124). Lahko gre tudi za posledico zdravljenja tremorja ali motenj mokrenja z antiholinergičnimi zdravili, razlog je lahko tudi v uporabi tricikličnih antidepresivov (125).

SENZORIČNI SIMPTOMI

Motnja voha

Motnja voha ima več kot 90 % bolnikov s PB. Ti bolniki imajo težave z zaznavanjem, razločevanjem in identifikacijo vonjev. Lahko gre za slabši voh (hipozmijo), pogosto pa tudi za nezmožnost vohanja (anozmijo) (126).

Motnja voha se pogosto pojavi že več let pred motoričnimi simptomi in pomeni povišano tveganje za razvoj PB. Zato jo je moč uporabiti kot predklinični pokazatelj

PB (6, 127). Obstajajo teorije, da se PB začne v vohalnem sistemu (1, 128). Več raziskav je pokazalo zgodnjo prisotnost Lewyjevih telesc in izgubo nevronov v vohalnem predelu (rinencefalonu) bolnikov s PB, kljub temu pa etiologija motnje voaha še vedno ni čisto jasna. Morda zajema vstop neznanega patogena skozi nos, moten razvoj vohalnega sistema ali genske mutacije (6, 24, 128).

Bolečina

Raziskave kažejo, da se z bolečinami spopada okrog 60–80% bolnikov s PB, pri katerih so bolečine pogostejše kot v splošni populaciji. Lahko so tako hude in neukrotljive, da bolnikom predstavljajo še hujšo težavo kot motorični simptomi (129). Bolečine so v 40–60% neposredno povezane s PB, ostale pa so posledica drugih obolenj (129–132). Lahko se pojavijo na katerem koli delu telesa, tudi v ustih in genitalijah (133). Lahko so posledica mišično-skeletnih okvar (zaradi revmatoloških bolezni, deformacij kosti in sklepov, parkinsonske rigidnosti in akinezije), radikulopatije, periferne nevropatije, distonije, akatizije, ali centralne bolečine (2, 129, 130, 134). Centralna bolečina naj bi bila neposredna posledica bolezenskega procesa pri PB in je odgovorna za okrog 10% bolečin pri PB (129, 130). Prag za zaznavanje bolečine se bistveno zniža ob ukinitvi levodope, po aplikaciji levodope pa se ponovno normalizira (135, 136). Pri bolnikih s PB je moteno delovanje tudi tistih dopaminergičnih centrov, ki skrbijo za regulacijo avtonomnih funkcij in za inhibicijo bolečinskih dražljajev. To vodi do nenormalnega procesiranja bolečinskih signalov (136).

Motnje vida

Motnje barvnega in kontrastnega vida so pogoste v zgodnji fazi PB, lahko pa bi bile tudi eden od premotoričnih znakov te bolezni (137). Dopamin je pomemben neurotransmitor na celotni poti prenosa vidnih

informacij, od amakrinih celic mrežnice preko talamusa do možganske skorje. Do motenj vida pri bolnikih s PB lahko torej pride zaradi pomanjkanja dopamina na kateri koli izmed teh stopenj (43, 137). Bolniki s PB pogosto poročajo tudi o zamegljenem vidu v obdobjih izklopa, in tudi te motnje naj bi bile povezane s pomanjkanjem dopamina v mrežnici (43).

OSTALI NEMOTORIČNI SIMPTOMI **Utrujenost**

Utrujenost se pojavlja pri skoraj polovici bolnikov s PB in se odraža z zmanjšano aktivnostjo in znižano kvaliteto življenja. Bolniki poročajo o občutku utrujenosti, izčrpanosti in pomanjkanja energije (subjektivna utrujenost), ali pa se hitreje utrudijo ob fizičnem ali psihičnem naporu (fizična in mentalna utrujenost). Subjektivna in mentalna utrujenost sta močno povezani s sočasno depresijo, anksioznostjo in motnjami spanja. Poleg tega je utrujenost pogosto težko ločiti od depresije. Fizična utrudljivost bi lahko bila posledica sprememb v kortikalni vzdražnosti med fizično aktivnostjo, ki temelji na dopaminskem prenosu, utrujenost pa so povezali tudi z zmanjšanim serotoninskim prenosom v bazalnih ganglijah in limbičnem sistemu (138).

Spremembe teže

Zmanjšanje telesne teže lahko nastopa kot premotorični simptom PB. Do zmanjšanja teže lahko pride že več let pred postavitvijo diagnoze, med boleznijo pa se teža še zmanjšuje kljub nezmanjšanemu ali celo povečanemu apetitu. Vzrok bi lahko bila povečana poraba energije in v kasnejših stadijih gastrointestinalne motnje, kot so disfagija, gastropareza in zmanjšana gibljivost črevesja. Tudi zdravljenje lahko močno vpliva na telesno težo – tako pri globoki možganski stimulaciji pogosto pride do zvišanja, pri enteralnem zdravljenju z dovajanjem levodope preko perkutane endoskopske gastrostome pa do znižanja telesne teže (139, 140).

PREPOZNAVA NEMOTORIČNIH SIMPTOMOV PARKINSONOVE BOLEZNI

Bolniki s PB trpijo za številnimi nemotoričnimi simptomi, ki med boleznijo postajajo vse številčnejši in hujši, ter pogosto močno zmanjšujejo kvaliteto življenja bolj kot sami motorični simptomi. Prepoznavna in zdravljenje teh simptomov sta zato ključnega pomena (4, 125). A vendar nemotoričnih simptomov v klinični praksi še vedno (pre)pogosto ne prepoznamo ali pa jim pripišemo premajhen pomen in jih temu primerno tudi premalo zdravimo. Raziskave kažejo, da nevrologi prepoznajo manj kot 50 % nemotoričnih simptomov (4, 41, 141). Poleg tega bolniki zdravniku pogosto ne povedo o nemotoričnih simptomih, saj jih ne povezujejo s PB, ali pa simptome zamolčijo, ker jih le-ti spravljajo v zadrego (npr. inkontinenca, impotenca) (4, 142). Zato je treba po teh simptomih bolnika usmerjeno povprašati, pri čemer so nam v pomoč tudi različni vprašalniki in obrazci. NMSQuest (angl. *Non-Motor Symptom Questionnaire*) je vprašalnik za bolnike, ki zajema 30 vprašanj o prisotnosti določenih nemotoričnih simptomov. Za opredelitev teže in pogostosti simptomov se uporablja obrazec NMSS (angl. *Non-Motor Symptoms Scale*). Za natančnejše ocenjevanje posameznih simptomov pa imamo na voljo široko množico vprašalnikov in ocenjevalnih orodij, specifičnih prav za te simptome. Tako lahko dodobra ocenimo klinično sliko in dejavnike, ki vplivajo na posamezne motorične simptome (11, 15). Nato moramo z multidisciplinarnim pristopom čim bolj optimalno prilagoditi terapijo, tako da nemotorične simptome čim bolj omilimo in s tem bolniku omogočimo višjo kvaliteto življenja (125).

ZDRAVLJENJE NEMOTORIČNIH SIMPTOMOV PARKINSONOVE BOLEZNI

Zdravljenje nemotoričnih simptomov je pogosto težavno zaradi pomanjkljivega

znanja o etiologiji in mehanizmih bolezni. Zato posamezne simptome zdravimo predvsem simptomatsko. Določene simptome, kot so motnje razpoloženja, bolečina in nespečnost, lahko omilimo z optimizacijo dopaminergične terapije. Nasprotno pa lahko dopaminergično zdravljenje povzroči ali poslabša simptome, kot so psihoza, kompulzivno vedenje in prekomerna zaspanost čez dan. Pri teh motnjah je treba postopoma znižati ali celo ukiniti dopaminergična zdravila, še posebej dopaminske agoniste. Za psihotične simptome in kompulzivno vedenje lahko uporabimo tudi atipične antipsihotike, za zmanjševanje prekomerne zaspanosti čez dan pa spodbujevalce centralnega živčnega sistema (npr. metilfenidat). Mnogi drugi simptomi (npr. demenca in huda depresija) se večinoma sploh ne odzovejo na dopaminergično zdravljenje in so morda posledica motenj v holinergičnem, serotoninergičnem ali noradrenergičnem sistemu. Do neke mere lahko pri demenci pomagamo z inhibitorji acetilholinesteraze in pri depresiji z antidepressivi (25, 125). Pri zdravljenju motenj spanja faze REM je pogosto učinkovit klonazepam, benzodiazepini pa so lahko učinkoviti pri zdravljenju anksioznosti. Pomembno je, da ob prisotnosti bolečin predpišemo analgetike. Tudi druge nemotorične simptome lahko do neke mere specifično zdravimo z uporabo različnih zdravil, vendar moramo paziti, da z njimi ne poslabšamo drugih simptomov. Poleg tega moramo ob uporabi več zdravil upoštevati interakcije med njimi ter večje število stranskih učinkov. Bolnike je treba o posameznih simptomih podučiti ter jim razložiti, kako naj se z njimi spopadajo. Pri prekomernem slinjenju npr. svetujemo redno požiranje, pri zaprtju pa optimalen vnos tekočine ter dieto, bogato z vlakninami. Dobra hidracija je pomembna tudi pri težavah z ortostatsko hipotenzijo. Pomembno je, da v zdravljenje vključimo tudi zdravnike drugih specialnosti (npr. kardiologa ali psihiatra, pri problemih s požiranjem in govorom pa logopeda) (125).

Ugodne učinke na mnoge nemotorične simptome ima tudi zdravljenje s kontinuirano stimulacijo dopaminskih receptorjev, kot so subkutana infuzija apomorfin, intra-duodenalna infuzija levodope in globoka stimulacija možganskih jeder (125).

Čeprav je zdravljenje nemotoričnih simptomov pogosto zapleteno in težavno, se moramo zavedati, da je ob dobri prepoznavi in oceni posameznih simptomov ter ob uporabi multidisciplinarnega pristopa to zdravljenje mogoče in še kako potrebno za izboljšanje bolnikovega počutja (125).

ZAKLJUČEK

PB ni le bolezen gibanja zaradi propada dopaminergičnih nevronov v substanci nigri, ampak je sistemska bolezen s širokim

spektrum nemotoričnih simptomov. Do propada nevronov pride v mnogih predelih centralnega in perifernega živčevja ter zajema številne nevrottransmitorske sisteme. Določeni nemotorični simptomi so tako posledica degeneracije v specifičnih predelih živčevja, drugi so posledica uporabe zdravil, pri tretjih pa gre za še neznan mehanizem. Nemotorični simptomi se lahko pojavijo že v predkliničnem obdobju PB in mnogi od teh celo napovedujejo njen nastop. Lahko pa se pojavijo kadarkoli med boleznijo in so s časom vse pogostejši in hujši. Bolnika lahko močno onespobijo ter močno vplivajo na psihofizično in socialno kvaliteto življenja. Zato je izredno pomembno, da te simptome prepoznamo in primerno zdravimo.

LITERATURA

1. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol. Appl Neurobiol.* 2007; 33 (6): 599–614.
2. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2009; 116 (11): 1483–92.
3. Nissen T, Pirtošek Z, Grosset D. Clinical presentation and progression of Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease.* Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 34–51.
4. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500.
5. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (11): 1641–9.
6. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 63 (2): 167–73.
7. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.* 2007; 22 (11): 1581–6.
8. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57 (3): 456–62.
9. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14 (8): 744–8.
10. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology.* 2010; 75 (6): 494–9.
11. Mitra MT, Chaudhuri KR. The clinical spectrum of non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease.* Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 176–94.
12. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14 (2): 223–36.
13. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007; 22 (11): 1623–9.
14. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006; 21 (7): 916–23.
15. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005; 5 (4): 275–83.
16. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (12): 1200–13.
17. Hussl A, Seppi K, Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13 (6): 581–3.
18. Lim S-Y, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66 (2): 167–72.
19. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991; 114 (5): 2283–301.
20. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol.* 2004; 56 (4): 532–9.
21. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.* 2010; 67 (7): 798–801.
22. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: Does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23 (13): 1799–807.
23. Langston JW. The parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 2006; 59 (4): 591–6.
24. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27 (1): 54–60.
25. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (3): 235–45.
26. Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24 (2): 197–211.

27. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1 (1): 2.
28. Brundin P, Li JY, Holton JL, et al. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9 (10): 741-5.
29. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med.* 2008; 14 (5): 504-6.
30. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord.* 2008; 23: 2303-6.
31. Kurowska Z, Englund E, Widner H, et al. Signs of degeneration in 12-22-year old grafts of mesencephalic dopamine neurons in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011; 1 (1): 83-92.
32. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Med.* 2008; 14 (5): 501-3.
33. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuro-pathol Exp Neurol.* 2002; 61 (5): 413-26.
34. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (4): 324-30.
35. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010; 25 (7): 838-45.
36. The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord.* 2002; 17 (1): 60-7.
37. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Mov Disord.* 2010; 25 (11): 1646-51.
38. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: The French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov Disord.* 2010; 25 (2): 157-66.
39. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 128 (6): 1314-22.
40. Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2011; 24 (3): 201-17.
41. Shulman L, Taback R, Rabinstein A, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002; 8 (3): 193-7.
42. Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (4): 342-7.
43. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (5): 464-74.
44. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 (4): 339-42.
45. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49 (4): 381-9.
46. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur, C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study. *Neurology.* 2012; 79 (11): 1155-60.
47. Reijnders JSAM, Scholtissen B, Weber WEJ, et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord.* 2010; 25 (14): 2318-25.
48. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: Why we should care. *Neurology.* 2006; 67 (1): 10-1.
49. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, et al. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1990; 147 (2): 217-20.
50. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (9): 1333-8.
51. Shulman L, Taback R, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16 (3): 507-10.
52. Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord.* 1995; 10 (3): 329-32.
53. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, et al. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1995; 45 (9): 1757-60.

54. Menza MA, Sage J, Marshall E, et al. Mood changes and »on-off« phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990; 5 (2): 148–51.
55. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M, et al. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study. *Mov Disord.* 2007; 22 (1): 62–7.
56. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (7): 605–14.
57. Witjas T, Kaphan E, Régis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 (12): 1729–34.
58. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: From description to etiology. *J Neurol.* 2005; 252 (7): 753–64.
59. Fénelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiological mechanisms. *CNS Spectr.* 2008; 13 (3 Suppl 4): 18–25.
60. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry.* 1982; 139 (4): 494–7.
61. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39 (7): 708–16.
62. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284 (15): 1931–8.
63. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in parkinson disease: A community-based study. *Arch Neurol.* 1999; 56 (5): 595–601.
64. Friedman JH. »Drug holidays« in the treatment of Parkinson's disease. A brief review. *Arch Intern Med.* 1985; 145 (5): 913–5.
65. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: 22–7.
66. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain.* 2002; 125 (Pt 2): 391–403.
67. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, et al. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12 (4): 253–6.
68. Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: 28–31.
69. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18 (7): 831–2.
70. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013; 11 (2): 63–71.
71. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009; 23 (2): 157–70.
72. Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, et al. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3 (2): 105–38.
73. Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20 (4): 484–92.
74. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67 (5): 589–95.
75. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68 (4): 423–8.
76. Tolosa E, Pont-Sunyer C, Buongiorno M. Managing early Parkinson's disease. In: Aquilonius SM, Mouradian M, eds. *Parkinson's disease.* Crowthorne: ESP Bioscience Ltd; 2012. p. 86–103.
77. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012; 46 (3): 590–6.
78. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65 (8): 1239–45.
79. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. »Frontal« cognitive function in patients with Parkinson's disease »on« and »off« levodopa. *Brain.* 1988; 111 (Pt 2): 299–321.
80. Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord.* 2000; 15 (4): 613–26.

81. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20 (10): 1255–63.
82. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.* 2004; 19 (9): 1043–9.
83. Buter TC, Van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology.* 2008; 70 (13): 1017–22.
84. Stewart J. The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics.* 2006; 61 (8): 23–7.
85. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004; 3 (1): 19–28.
86. Docherty MJ, Burn DJ. Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10 (4): 292–8.
87. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (4): 229–37.
88. Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997; 244 (4 Suppl 1): S3–6.
89. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview. *Mov Disord.* 2007; 22 Suppl 17: 367–73.
90. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology.* 2011; 77 (11): 1048–54.
91. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, et al. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (4): 387–91.
92. Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder, nocturnal disturbances and quality of life in patients with Parkinson's disease: a case-controlled study using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire. *BMC Neurol.* 2013; 13 (1): 18.
93. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002; 15; 25 (2): 120–38.
94. Eisensehr I, V Lindeiner H, Jäger M, et al. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci.* 2001; 186 (1–2): 7–11.
95. Lai YY, Siegel JM. Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Mol Neurobiol.* 2003; 27 (2): 137–52.
96. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (5): 476–9.
97. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17 (4): 775–81.
98. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 (10): 1254–69.
99. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: A review of the evidence for a possible association. *Neurology.* 2003; 61 (6 Suppl 3): 49–55.
100. Happe S, Trenkwalder C. *Mov Disord in Sleep: Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome.* Biomed Tech (Berl). 2003; 48 (3): 62–7.
101. Wetter TC, Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol.* 1997; 244 (4 Suppl 1): 37–45.
102. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002; 196 (1–2): 33–6.
103. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, et al. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci.* 2010; 289 (1–2): 135–7.
104. Verbaan D, Van Rooden SM, Van Hilten JJ, et al. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25 (13): 2142–7.
105. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, et al. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov Disord.* 2003; 18 (6): 668–72.
106. Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: A questionnaire survey. *Mov Disord.* 2003; 18 (3): 319–23.
107. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 3: 101–4.
108. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65: 1442–6.
109. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (4): 333–41.
110. Wenning GK. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68 (4): 434–40.

111. Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, et al. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease – a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand.* 2009; 91 (2): 98–102.
112. Senard JM, Brefel-Courbon C, Rascol O, et al. Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease: Pathophysiology and Management. *Drugs Aging.* 2001; 18 (7): 495–505.
113. Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63 (5): 584–9.
114. Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology.* 2000; 56 (2): 250–4.
115. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, et al. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61 (2B): 359–63.
116. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: Mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 2006; 21 (6): 737–45.
117. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, et al. Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Sex Marital Ther.* 2004; 30 (2): 95–105.
118. Vázquez-Sááñez F, Rodríguez-Martínez E, Arés-Luque A. Urinary disorders, sexual dysfunction and hypersexuality in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2010; 50 Suppl 2: 27–31.
119. Meco G, Rubino A, Caravona N, et al. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14 (6): 451–6.
120. Quigley EMM. Dysphagia in Parkinson's Disease. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management* [internet]. New York: Demos Medical Publishing; 2002 [citirano 2013 Aug 31]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27720/>
121. Chou KL, Evatt M, Hinson V, et al. Sialorrhoea in Parkinson's disease: A review. *Mov Disord.* 2007; 22 (16): 2306–13.
122. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18 (5): 433–40.
123. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005; 15: 76–82.
124. Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 11–6.
125. Wishart S, Macphee GJA. Evaluation and management of the non-motor features of Parkinson's disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010; 2 (2): 69–85.
126. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (7): 490–4.
127. Haehner A, Hummel T, Hummel C, et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 (6): 839–42.
128. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM.* 1999; 92 (8): 473–80.
129. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, et al. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; 113 (1): 11–3.
130. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, et al. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain.* 2009; 141 (1–2): 173–7.
131. Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, et al. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32 (5): 462–9.
132. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al. On behalf of the DoPaMiP Study Group (Investigators listed at end of report). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008; 23 (10): 1361–9.
133. Ford B, Louis ED, Greene P, et al. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996; 11 (4): 421–6.
134. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998; 5 (2): 63–72.
135. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005. 20 (12): 1557–63.
136. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (23): 2162–9.

137. Buttner T, Kuhn W, Muller T, et al. Distorted color discrimination in »de novo« parkinsonian patients. *Neurology*. 1995; 45 (2): 386–7.
138. Lou JS. Physical and Mental Fatigue in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2009; 26 (3): 195–208.
139. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53 (5): 676–9.
140. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (13): 1881–92.
141. Hu M, Cooper J, Beamish R, et al. How well do we recognise non-motor symptoms in a British Parkinson's disease population? *J Neurol*. 2011; 258 (8): 1513–7.
142. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movt Disord*. 2010; 25 (6): 704–9.

Prispelo: 3. 5. 2014