

# Kognitivna disfunkcija u bolesnika s Parkinsonovom bolešću u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

**Tomasović, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:120277>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-15**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Tomasović**

**KOGNITIVNA DISFUNKCIJA U BOLESNIKA S PARKINSONOVOM  
BOLESTI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.**

**Splitu, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Tomasović**

**KOGNITIVNA DISFUNKCIJA U BOLESNIKA S PARKINSONOVOM  
BOLESTI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.**

**Splitu, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Parkinsonova bolest.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	3
1.1.2. Etiologija.....	4
1.1.3. Patofiziologija.....	6
1.1.4. Patogeneza.....	7
1.1.5. Klinička slika.....	9
1.1.6. Dijagnoza.....	11
1.1.7. Liječenje.....	13
1.2. Kognitivne funkcije.....	15
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>20</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>22</b>
3.1. Organizacija istraživanja.....	23
3.2. Mjesto istraživanja.....	23
3.3. Ispitanici.....	23
3.4. Etičko odobrenje.....	23
3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka.....	24
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>28</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>40</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>45</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>47</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>52</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>54</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>57</b>

*Zahvaljujem svim profesorima Medicinskog fakulteta u Splitu tijekom svih šest godina studija na prenesenom znanju i vještinama. Posebno hvala mentoru doc. dr. sc. Gordanu Džamonji na brojnim stručnim i znanstvenim savjetima, strpljenju i potpori tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Mojoj obitelji, koja je svojom nesebičnom ljubavlju i strpljenjem hrabrila moj rad i dala mu smisao.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona supstancije nigre s posljedičnim oštećenjem nigrostrijatnog puta i nedostatkom dopamina u strijatumu (1). Točan uzrok degeneracije dopaminergičkih neurona nije poznat, ali se pretpostavlja da je multifaktorske etiologije, odnosno posljedica interakcije genetskih i okolišnih čimbenika (2).

Parkinsonovu bolest prvi je opisao 1817. godine engleski liječnik James Parkinson u svome djelu "An Essay on the Shaking Palsy", nazivajući je drhtavom paralizom, dok je u drugim jezičnim područjima nazvana paralysis agitans. U djelu je opisao šest osoba kod kojih je uočio i opisao iste simptome bolesti, a riječ je o tremoru prisutnom u mirovanju, slabosti mišića, savinutosti trupa prema naprijed te specifičnom hodanju sitnim koracima, dok osjetila i intelekt ostaju očuvani. Parkinson ističe tremor (drhtanje) kao jedan od dominantnih simptoma bolesti. Kasnije je francuski otac neurologije Jean Martin Charcot njemu u čast bolest nazvao "maladie de Parkinson", odnosno Parkinsonova bolest. Charcot primjećuje kako su rigiditet mišića, ukočenost, usporenost te mikrografija jednako važni znakovi bolesti koji se mogu pojaviti i odvojeno od drhtanja. Njegov važan doprinos proučavanja PB-a bila je diferencijacija od drugih poremećaja u kojih se javlja tremor, posebno multiple skleroze (3).

PB predstavlja najčešću bolest pokreta, odnosno bolest bazalnih ganglija, koja u teškom stadiju bolesti bolesniku onemogućuje snažnu motoriku (4). Termin PB podrazumijeva idiopatsku, primarnu bolest koja obuhvaća najveći broj bolesnika s parkinsonizmom. Međutim, brojna su stanja koja klinički mogu imitirati PB. To je velika skupina sekundarnog parkinsonizma koji nastaje zbog vaskularnih oštećenja, djelovanja toksina, traume mozga, metaboličkih poremećaja, drugih neurodegenerativnih bolesti poput Wilsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, Alzheimerove demencije, demencije s Lewyjevim tjelešcima (LBD), tumora mozga, stanja nakon preboljelog encefalitisa. Simptome koji bi mogli upućivati na PB nalazimo i kod atipičnog parkinsonizma, koji uključuje progresivnu supranuklearnu paralizu (PSP), kortikobazalnu degeneraciju (CBD) i multisustavnu atrofiju (MSA) (5).

Glavni simptomi PB-a, uzrokovani manjkom dopamina u dijelu mozga odgovornom za kontrolu voljno iniciranih pokreta su sporst i osiromašenje pokreta, mišićni rigor, tremor poglavito u mirovanju, nestabilnost pri održavanju položaja tijela, fleksijsko držanje tijela. Uz navedene motoričke simptome u PB-u se javljaju i nemotorički simptomi bolesti kao što su:

bolovi, zamor, osjetne smetnje, depresija, anksioznost, poremećaji spavanja, kognitivno oštećenje i autonomna disfunkcija (ortostatska hipotenzija, urgencija mokrenja, osjećaj nedovoljnog pražnjenja mokraćnog mjehura, prekomjerno znojenje, opstipacija) (1).

Prvi simptomi PB-a manifestiraju se kada nivo dopamina u strijatumu i supstanciji nigri padne za 60-80%. Otkrićem manjka dopamina u bazalnim ganglijima i primjenom levodope, predlijeka dopamina, koja uspješno kontrolira simptome bolesti, idiopatska PB postaje prva neurodegenerativna bolest koju je moguće liječiti supstitucijskom terapijom (1).

Obzirom na progresivni tijek i brojne motoričke i nemotoričke simptome, ova bolest može u znatnoj mjeri utjecati na funkcionalni status, kvalitetu života i invaliditet osobe. U liječenju oboljelih od ove multisustavne bolesti uz neurologa sudjeluje više specijalista i stručnjaka, kako medicinskog tako i nemedicinskog profila (6).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Od neurodegenerativnih bolesti PB jedna je od najčešćih i pojavljuje se u svim etničkim skupinama, u oba spola, no veća je prevalencija u osoba muškog spola te su muškarci pogođeni dva puta više nego žene (1). Procjenjuje se da u svijetu od PB-a boluje oko 7 milijuna ljudi. Prevalencija raste sa životnom dobi i zahvaća 1% populacije starije od 60 godina. Ovaj će se veliki javnozdravstveni problem povećavati zbog starenja populacije i produženja životnog vijeka. U Hrvatskoj je 2016. godine zbog PB-a umrlo 372 osobe, od toga 200 osoba muškog spola, a 172 osobe ženskog spola (7).

Simptomi se obično počinju prvi put pojavljivati u dobi između 50. i 65. godine, no bolest se može javiti i u ranijoj životnoj dobi. Procjenjuje se da 5-10% od ukupnog broja pacijenata s PB-om oboli prije 30. godine života. Za mlađe bolesnike obično se ispostavi da boluju od genetski nasljednog oblika parkinsonizma. Do danas je poznato preko deset genskih lokusa koji se smatraju odgovornima za nasljeđivanje bolesti. Upravo su neke od tih mutacija odgovorne za pojavu PB-a u mlađoj životnoj dobi (tzv. juvenilni parkinsonizam) (1). Kako se životni vijek produljuje, tako očekujemo da će rasti i broj registriranih bolesnika s PB-om. Stoga, treba raditi što više na edukaciji liječnika kako bi što ranije prepoznali znakove bolesti i na taj ju način što uspješnije liječili.



### 1.1.2. Etiologija

Smatra se da je etiologija PB-a multifaktorska, odnosno da je uzrok bolesti kombinacija više različitih čimbenika. Pretpostavlja se da je najvjerojatnije riječ o interakciji genskih i okolišnih čimbenika. Temelj te hipoteze je činjenica da 20% bolesnika s PB-om ima pozitivnu obiteljsku anamnezu ove bolesti u prvom koljenu. Istraživanja provedena na blizancima pokazuju kako genski čimbenici ne igraju dominantnu ulogu u većini slučajeva PB-a. Pozitivna obiteljska anamneza dokazana je kao važan rizični čimbenik u nekoliko velikih epidemioloških studija, ali samo kod ranog oblika bolesti (1). Sve to ukazuje i na veliku važnost okolišnih čimbenika u nastanku PB-a. Na temelju epidemioloških studija o riziku za pojavu PB-a izdvojeno je niz čimbenika poput života u ruralnoj sredini, izloženosti pesticidima i virusnim infekcijama. U prilog ovoj hipotezi govori i pojava simptoma parkinsonizma u ovisnika koji su uzimali sintetičku drogu 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) (1). Naime, MPTP je neurotoksin koji se akumulira u mitohondrijima i ometa funkciju kompleksa 1 respiratornog lanca, što dovodi do oksidacijskog stresa, stanične smrti i stanja sličnog PB-u. Mišljenja o izloženosti pesticidima poput parakvatu, manebu, rotenonu, organofosforim spojevima, piretrinima, kloriranim ugljikovodicima te drugim spojevima na razvoj PB-a i dalje su podijeljena (8). Osim rizičnih čimbenika za nastanak PB-a puno se piše i o protektivnim čimbenicima okoliša. Pušenje cigareta, jedan od zaštitnih faktora za nastanak PB-a, smanjuje MAO-B aktivnost koja dovodi do smanjenog katabolizma dopamina kao i smanjene produkcije slobodnih radikala. Tu ubrajamo i unos kofeina za koji su brojne studije izvijestile o smanjenju rizika za nastanak PB-a. Konzumacija zelenog čaja svoj protektivni učinak duguje inhibicijom ROS-NO puta za kojeg se smatra da pridonosi staničnoj smrti u PB-u. Povezanost povećane tjelesne težine i PB-a još nije jasna, ali se zna da je dopamin uključen u regulaciju apetita te da pretile osobe imaju smanjeni broj dopaminskih D2 receptora u strijatumu. Postoje naznake da je uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), posebno ibuprofena, povezana sa smanjenim rizikom za nastanak PB-a. Mogući mehanizam učinka NSAID je smanjenje neuroinflamatorne komponente za koju se smatra da pridonosi nastanku PB-a. Za većinu njih još nema jednoglasnih stavova i preciznih pokazatelja o povezanosti s PB-om te su zbog toga potrebna daljnja istraživanja na većem broju ispitanika s jasno definiranim kriterijima (8).

Kod malog broja bolesnika PB se pojavljuje u familijarnom obliku i do danas je poznato preko 10 genskih lokusa koji su odgovorni za familijarnu pojavu bolesti. Nekoliko od tih mutacija uzrokuje parkinsonizam u mlađoj životnoj dobi, osobito mutacije gena parkina

(PARK2), koje uzrokuju značajan postotak juvenilnog parkinsonizma (1). Od ostalih gena za autosomno dominantni način nasljeđivanja PB-a značajni su (9):

- PARK1 / PARK4 (SCN,  $\alpha$ -sinuklein) – progresija simptoma brža nego kod sporadičnog oblika, ranija dob pojavljivanja, a demencija čest neuropsihološki simptom.
- PARK3 (nepoznat gen) – progresija i dob pojavljivanja slična kao i kod sporadičnog oblika PB-a.
- PARK5 (UCHL1) – do sada samo kod jedne obitelji pronađena mutacija UCHL1 gena. Klinička slika ovog oblika PB-a slična sporadičnom.
- PARK8 (LRRK2) – najčešća nasljeđena mutacija. Klinička slika slična sporadičnom koji se kasnije javlja. Značajan nalaz abdukcijskog/adukcijskog tremora.

Za autosomno recesivni način nasljeđivanja značajni su:

- PARK2 (Parkin) – Ističe po rano istaknutim simptomom distonije (osobito nogu), ranim oštećenjem posturalnih refleksa, rano zastupljenim motoričkim simptomima (osim tjeskobe), dobrim odgovorom na levodupu i antikolinergičke lijekove, sporom progresijom bolesti, značajnim dnevnim fluktuacijama i wearing off fenomenu.
- PARK6 (PINK1) – rano pojavljivanje u 30-tim godinama. Može se prepoznati po distoniji i simetričnosti simptoma, sporom progresijom bolesti, dobrim odgovorom na levodopu te čestim psihijatrijskih simptoma kao što su depresija, anksioznost i psihoza.
- PARK7 (DJ-1) – klinički fenotip sličan PARK6 obliku PB-a. Značajan simptom blefarospazama.

Navedene mutacije se vide i u nekim sporadičnim oblicima juvenilnog parkinsonizma (1). GBA mutacija, koja se obično vidi u Gaucherovoj bolesti, sada se prepoznaje kao glavni čimbenik rizika za razvoj sporadičnog PB-a i povezana je s kognitivnim padom kao i s demencijom. Gensko istraživanje može igrati važnu ulogu u daljnjem razumijevanju patogeneze i progresije PB-a osobito kod bolesnika s ranim pojavljivanjem (<40 godina) (10).

U budućnosti bi se moglo predvidjeti PB fenotip na temelju zahvaćenog gena i time odrediti daljnji smjer liječenja.

Velika uloga pripisuje se produkciji slobodnih radikala, zatim modifikacijama koje uzrokuju mitohondrijsku disfunkciju, te mehanizmu oksidativnog stresa. Oksidativni stres smatra se zajedničkim mehanizmom koji vodi do stanične disfunkcije i do stanične smrti, a nastaje kao posljedica sve veće produkcije slobodnih radikala i sve manjeg djelovanja antioksidativnih protektivnih mehanizama (11). Naime, upravo *substantia nigra* regija je središnjeg živčanog sustava bogata željezom što ju predisponira za nastanak slobodnih radikala, posebice hidroksilne skupine (1).

### 1.1.3. Patofiziologija

Dok je uzrok PB-a još uvijek nepoznat, došlo je do znatnog napretka u razumijevanju mogućih temeljnih mehanizama. U PB-u patološki proces započinje u bazalnim ganglijima koji čine ekstrapiramidni sustav. Bazalni gangliji uključuju strijatum (*nucleus caudatus i putamen*), *globus pallidus externus* (GPe) i *globus pallidus internus* (GPi), subtalamičku jezgru (STN), supstanciju nigru (*pars compacta* SNc i *pars reticulata* SNr), *nucleus accumbens* te intralaminarne jezgre talamusa. Dugo vremena smatralo se da je njihova jedina funkcija kontrola i regulacija aktivnosti motornog i premotornog korteksa kako bi se voljni pokreti mogli pravilno izvesti. Međutim, danas znamo da su uključeni i u druge razne procese kao što su proceduralno učenje, rutinske navike, kognitivne funkcije i emocije (12). Uzrokom kliničkih simptoma u PB-u smatraju se patološke promjene u nigrostrijatalnim i strijatopallidnim putevima. Uz to dolazi i do poremećaja uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina u korpusu strijatumu. Simptomi bolesti javljaju se pri gubitku 60 do 80% dopaminergičnih neurona crne jezgre (SN). Usporedbom s normalnim okolnostima u PB-u mijenja se širenje eksitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima.

Normalni ekscitacijski glutaminergički kortikostrijatalni sustav polazi iz korteksa u *nucleus caudatus i putamen* (strijatum). Dopaminergički nigrostrijatalni sustav polazi iz SNc od kuda šalje i eksitacijske i inhibicijske impulse u strijatumu (ekscitatorni impulsi se šire na strijatalne neurone s D1 receptorima, a inhibitorni impulsi na neurone s D2 receptorima). Name, postoje dvije vrste neuronskog puta iz strijatuma, direktni i indirektni. Direktni put počinje od neurona s D1 receptorima i šalje inhibitorne gabaerگیčke projekcije u ventroanteriornu i

ventrolateralnu talamičku jezgru, pa talamičke jezgre šalju ekscitatorne glutamatergičke projekcije do korteksa. Indirektni put ide iz strijatuma od neurona s D2 receptorima i šalje inhibitorne gabaerģičke i enkefalinergičke projekcije u GPe. GPe ima recipročne ekscitatorno/inhibitorne – glutamatergičke/gabaerģičke veze sa STN, no većinom se radi o inhibitornim vezama. STN šalje ekscitatorne glutamatergičke projekcije u GPi i SNr, odakle dalje polaze opisani putovi prema talamusu (1).

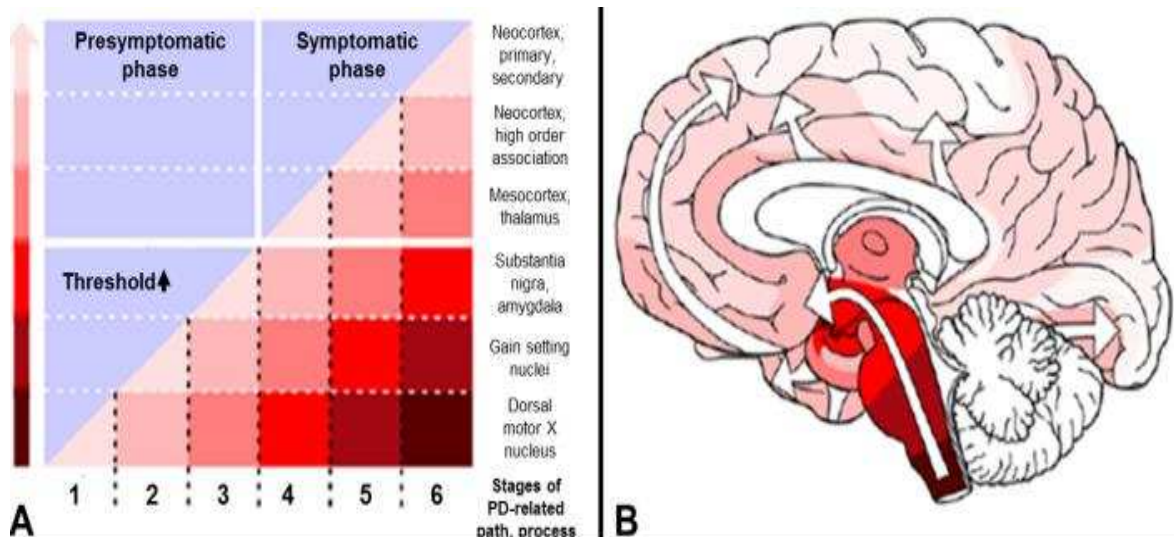
Degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijatnih projekcija u strijatalnim neuronima povećava se gabaerģička aktivnost što dovodi do povećanja aktivnosti ranije spomenutog indirektnog puta i smanjenja aktivnosti direktnog puta. Povećana inhibitorna aktivnost GPi i SNr dovodi do pojačane inhibicije ventroanteriorne i ventrolateralne jezgre talamusa što posljedično rezultira smanjenjem ekscitatorne stimulacije korteksa. Posljedica toga je smanjeno odašiljanje impulsa u krugovima bazalnih ganglija s redukcijom aktivnosti motoričkog korteksa u precentralnoj vijuzi frontalnog režnja (1). Dakle, nedostatak ravnoteže sustava dovodi do PB-a. Gubitkom dopamina direktni put manje je sposoban funkcionirati i započeti kretnje, a indirektni put prekomjerno je aktivan što rezultira prevelikom blokadom kretnji.

#### 1.1.4. Patogeneza

Karakteristični neuropatološki nalaz osoba koje boluju od PB-a prisutnost je Lewyjevih tjelešaca, eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija, koje su sastavljene pretežno od proteina alfa sinukleina. Uz protein alfa sinuklein sadrže i fosforilirane neurofilamente, ubikvitin, fosfolipide i druge citoskeletne komponente. Mogu se naći u stanicama bazalnih ganglija, kralježničke moždine i simpatičkih ganglija. Za razliku od idiopatskog parkinsonizma u sekundarnim oblicima parkinsonizma ih nema (1). Osim toga, alfa sinuklein glavna je komponenta Lewyjevih tijela prisutnih u genetskom i sporadičnom PB-u (13). Važnost genskih čimbenika rizika za nastanak PB-a značajno se promijenila otkrićem genskih mutacija alfa sinuklein gena (PARK 1 i PARK 4). Toksičnost alfa sinukleina je posljedica njegove akumulacije i oligomerizacije, uz prethodno formiranje velikih alfa sinuklein agregata ili fibrila (14). Takav akumulirani alfa sinuklein (u obliku Lewyjevih tjelešaca) ometa mehanizam substaničnog transporta temeljenog na mikrotubulima, što uzrokuje sinaptičku disfunkciju i druge poremećaje neuronske homeostaze (15).

Braak i suradnici u svojoj su studiji opovrgnuli ranije ideje da se u PB-u radi isključivo o propadanju dopaminergičkih neurona substancije nigre. Spoznaja o nakupinama patološki konformiranog  $\alpha$ -sinukleina, kao ključnom elementu patogeneze PB-a, navela je Braaka i suradnike da formuliraju hipotezu o uzlaznom, kaudokranijalnom mehanizmu progresije ove bolesti. Ova hipoteza navodi da bi PB mogla imati svoje ishodište u olfaktornom bulbusu, motornoj jezgri vagalnog živca ili još dalje na periferiji živčanog sustava. Prema recentnim teorijama patološke promjene u PB-u počinju u gastrointestinalnom traktu, napreduju od stanice do stanice, počevši od enteričkog živčanog sustava pa sve do produžene moždine, mezencefalona i drugih dijelova središnjeg živčanog sustava (CNS), što konačno rezultira pojavom kliničkih simptoma i znakova bolesti (16).

Njihova studija pokazala je da se radi o multisustavnoj degeneraciji u kojoj se tijekom bolesti može pratiti kroz šest stupnjeva (Slika 1.). U prvom i drugom stadiju bolest se nalazi u presimptomatskoj fazi i obilježena je pojavom inkluzijskih tjelešaca u tegmentumu ponsa, olfaktornom bulbusu i produženoj moždini. Poremećaji ovih struktura uzrokuju pojavu hiposmije i poremećaja sna koji se danas smatraju ranim, premotornim simptomima PB-a. Neurodegeneracija se u trećem i četvrtom stupnju širi u crnu jezgru, pedunkulopontinu jezgru, dorzalne rafe jezgre i hipotalamus. To je ujedno i simptomatska faza bolesti te bolesnik tada već ima razvijenu kliničku sliku. Peti i šesti stupanj zahvaćaju neokortikalne regije mozga te u tom stadiju bolesnici mogu razviti demenciju. Dvije godine kasnije, u studiji Braaka i Woltersa (17) potvrđeno je da se bolest klinički manifestira motoričkim simptomima u trećem stupnju bolesti. Samom progresijom bolesti na više regije središnjeg živčanog sustava (SŽS) dolazi i do disfunkcije i drugih neurotransmiterskih sustava - acetilkolinškog, noradrenalinškog i serotoninškog sustava. Progresija na spomenute sustave rezultira nemotoričkim simptomima, koji uvelike narušavaju funkcioniranje i kvalitetu života bolesnika. Kognitivna disfunkcija je važan dio nemotoričkih simptoma PB-a. Obzirom da je razumijevanje kognitivne disfunkcije jednako važno za bolje liječenje, ali i za raniju dijagnostiku, cilj ovog rada je istražiti zastupljenost kognitivne disfunkcije u pacijenata s klinički dijagnosticiranim PB-om.



Slika 1. Prikaz neuropatološke progresije Parkinsonove bolesti prema Braaku (preuzeto s: <https://medicaliaorg.ning.com/m/group/discussion?id=3345116%3ATopic%3A33145>)

#### 1.1.5. Klinička slika

PB je glavni predstavnik poremećaja pokreta karakteriziran bradikinezom (hipokineza ili akineza) koja se očituje usporenošću i siromaštvom pokreta, povišenjem mišićnog tonusa po tipu rigora, tremorom u mirovanju koji se naziva akinetski tremor i nestabilnošću u održavanju položaja tijela (posturalna nestabilnost). Početak simptoma obično je asimetričan, dakle zahvaćena je jedna strana tijela, vrlo često jedan ud i to najčešće ruka. Najčešće se u ranim fazama bolesti vidi asimetričan tremor u mirovanju, no otprilike 20% bolesnika kao prvi simptom PB-a navest će određene nespretnosti ruke u svakodnevnim aktivnostima. Simptomi bolesti postupno zahvaćaju i drugi ud iste strane tijela, a kasnije i udove suprotne polovice tijela (1).

U većine bolesnika bolest počinje postupno i podmuklo tremorom ruku u mirovanju. Klasični parkinsonski tremor u mirovanju prisutan je u oko 70% bolesnika s PB-om. Obično je frekvencije od 4 Hz do 6 Hz i započinje jednostrano i distalno, a s vremenom napreduje proksimalnije i često na kontralateralnu stranu. Pojačava se kod emocionalnog uzbuđenja, umora ili kada je ud u mirovanju, a smanjuje se za vrijeme pokreta, dok potpuno nestaje u snu.

Tipični je tremor kotrljanja kuglice ili brojanja novca s alternirajućim kretanjama između palca i kažiprsta (18).

Rigidnost je povišeni tonus „poput savijanja olovne cijevi“ koji se očituje povećanim otporom pri izvođenju pasivnih kretanja. U kombinaciji s akinetskim tremorom prilikom ispitivanja tonusa dobiva se dojam prelaženja preko zupčanika. Povišen tonus odgovoran je za fleksijsko držanje tijela. Rigiditet i hipokinezija mogu uzrokovati bolove u mišićima (1).

Nepomična muskulatura lica (hipomimija ili amimija) uzrokuje lice poput maske, dok su crte bolesnikova lica mekane, izraz lica fiksiran s malo mimike (ne nazire se emotivni izražaj), zatim s poluotvorenim ustima, smanjenim treptanjem, trzanjem zatvorenih očnih vjeđa (blefaroklonus), ponekad i nevoljno zatvaranje očiju (blefarospazam). Problemi s govorom, poput monofonije, hipofonije, slabije artikulacije, dizartrije, mogu dovesti do teškoća u komunikaciji. Hipokinezija i smanjena kontrola distalne muskulature uzrokuju mikrografiju (pisanje sitnim slovima). Bolesnici s vremenom imaju sve više teškoća u izvođenju finih pokreta kod oblačenja (zakopčavanja gumba), hranjenja (rezanja hrane u tanjuru, prinošenje žlice ustima) te kod održavanja osobne higijene (pranje zubi, umivanje, brijanje, itd.) Poremećaji u hodu i držanju također su karakteristični za PB. Držanje postaje pogrbljeno - izražen je fleksijski položaj tijela. Otežano je ustajanje iz sjedećeg položaja (ustajanje sa stolice), hod postaje nesiguran, a koraci sitni. Koraci se mogu nehotice ubrzati pa bolesnik može potrčati kako ne bi pao (festinacija). Sklonost padanju prema naprijed (propulzija) ili prema natrag (retropulzija), kad dolazi do pomaka težišta tijela, posljedica je gubitka posturalnih refleksa, a poznata je pod nazivom posturalna nestabilnost (1).

Prolazna nemogućnost kretanja ili blokiranje kretanja (engl. freezing) prilikom pokušaja započinjanja hoda, okretanja i sl. karakteristična je za kasniju fazu bolesti. Bolesnik ima osjećaj kao da su se cipele „zalijepile“ za pod. Gubitak posturalnih refleksa, festinacije i blokiranje kretanja uzroci su čestih padova bolesnika s PB-om (1).

Nemotorički simptomi mogu se javiti puno prije motoričkih, godinama, čak i desetljećima prije. Brojni su, te ih možemo podijeliti u četiri velike skupine: psihijatrijski poremećaji (anksioznost, panika, depresija), poremećaji sna i spavanja, kognitivni simptomi (demencija) i disfunkcija autonomnog živčanog sustava (pojačano lučenje žlijezda lojnica-seboreja, pojačana salivacija-sijaloreja, opstipacija, oklijevanje kod pražnjenja mokraćnog mjehura, erektilna disfunkcija kod muškaraca, ortostatska hipotenzija) (19). Većina oboljelih ima oslabljeni osjet mirisa godinama prije razvitka kliničke slike. Poremećaji u REM fazi

spavanja (engl. *REM Behavior Disorders*) podrazumijevaju izostanak mišićne atonije tokom sna, što dovodi do toga da pacijent proživljava svoje snove trčeći u snu, udarajući se, pričajući, plačući ili smijući se. Neki od njih javljaju se u kasnijim stadijima bolesti kao hipersalivacija i curenje pljuvačke (20). Upravo nemotorni simptomi najviše doprinose invalidnosti bolesnika i narušavanju kvalitete života. Neuropsihijatrijski poremećaji su najčešći, često prethode PB-u ili se javljaju tokom bolesti. Tako depresija danas pogađa otprilike 50% pacijenata s PB-om. Apatija je drugi najčešće zastupljeni bihevioralni simptom te se javlja kao dio kliničke slike depresije. Anksioznost se javlja kod 25% do 30% oboljelih, najčešće kao generalizirani anksiozni poremećaj, panične atake ili fobije (21). Kasnijim razvojem bolesti javljaju se kognitivni poremećaji, a u progresivnom stadiju bolesti i jasna demencija. Nakon depresije, po učestalosti slijedi konstipacija koja pogađa otprilike 35% bolesnika, zatim neobjašnjiva bol kod 29% bolesnika i poremećaji sna i spavanja kod 23% ispitanika (19).

S obzirom na tijek bolesti postoje tri klinički manifestna oblika Parkinsonove bolesti. Akinetičko-rigidni tip koji se pretežno manifestira osiromašenjem kretnji i rigidnim povišenjem tonusa, tremor-dominantni tip kojeg pretežito karakterizira tremor u mirovanju te mješoviti tip u kojem su akineza, tremor i rigidnost mišića podjednako zastupljeni. S obzirom o kojem tipu PB-a je riječ ovisi i sama prognoza (1).

#### 1.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza Parkinsonove bolesti tipično je klinička i temelji se na kriterijima koji uključuju prisutnost bradikineze i/ili rigora, akinetički tremor, odsutnost atipičnih znakova i dva od sljedeća tri znaka: dobar odgovor na levodopu, levodopom inducirani nevoljni pokreti, tj. diskinezije i asimetričan početak simptoma (1).

Prvi korak u dijagnosticiranju PB-a pažljivo je uzimanje anamnestičkih podataka o prethodnim simptomima (poremećaju osjeta njuha, poremećaja spavanja i konstipaciji), pitanja o povredi glave, moždanom udaru, postojanju druge neurodegenerativne bolesti, te korištenju lijekova. Isto tako treba istražiti mogućnost izloženosti okolišnim čimbenicima koji su se pokazali kao rizični čimbenici nastanka PB-a. Obiteljska anamneza je također važna i treba uključivati pitanja o neurološkim poremećajima drugih članova unutar obitelji kao i upit o etničkom podrijetlu zbog veće prevalencije nekih genetskih oblika PB-a u nekim populacijama (9). Potom, slijedi detaljan klinički neurološki pregled s naglaskom na detekciju tipičnog



akinetičkog tremora u mirovanju i bradikinezije i/ili rigora. Ako je prisutan asimetričan nalaz navedenih simptoma, to je onda skoro pa patognomoničan znak za PB i diferencira bolest od sličnih stanja. Ukoliko je potrebno može se i učiniti test levodopom. Za procjenu stupnja težine PB-a koriste se i ocjenske ljestvice poput Hoehn and Yahr ljestvice ili UPDRS ljestvice (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (9). Od radioloških metoda gdje god je to moguće valja posegnuti za pretragama poput kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije mozga (MRI) koje mogu pomoći isključiti neke neurološke ili vaskularne poremećaje sa sličnim simptomima, ali ne i dokazati bolest. Pozitronska emisijska tomografija (PET) rabi se u utvrđivanju stupnja oštećenja neurona substancije nigre. Vrlo je osjetljiva metoda prikaza funkcije dopaminergičkog sustava koji već u presimptomatskoj fazi bolesti može pokazivati smanjenu dopaminergičku aktivnost u bazalnim ganglijima, a njen je glavni nedostatak skupoća, zahtjevnost i dostupnost samo u nekim bolničkim centrima. Genetsko testiranje je korisno u rijetkim slučajevima, a samo LRRK2 mutacija je potencijalno pouzdana meta genetskog istraživanja u bolesnika sa sporadičnim oblikom bolesti (9).

U diferencijalnoj dijagnozi treba razlikovati idiopatski parkinsonizam od atipičnih oblika parkinsonizma, što je napose vrlo teško u prvim godinama. Pokazalo se da je za oko 25% bolesnika s postavljenom dijagnozom PB-a naknadno bio utvrđen drugi uzrok parkinsonizma. Općenito, uzroke parkinsonizma možemo podijeliti na primarne (idiopatski PB i juvenilni oblik), sekundarne (stečeni, simptomatski) i na druge neurodegenerativne bolesti, uključujući i parkinson-plus sindrome. Mnoštvo drugih neurodegenerativnih bolesti i simptoma uzrokovanih infekcijama, toksinima, drogama i strukturnim oštećenjima mozga koja uzrokuju sekundarni parkinsonizam mogu biti pogrešno dijagnosticirani kao PB. Bradikinezija se u sklopu PB-a mora razlučiti od smanjenog opsega pokreta i spasticiteta zbog lezije kortikospinalnog puta, koja pojačava tonus mišića i duboke tetivne reflekse. Kod lezije kortikospinalnog puta mišićni tonus se pojačava proporcionalno brzini i stupnju rastezanja mišića, dok otpor iznenada ne popusti (fenomen džepnog nožića) (1). Atipičan parkinsonizam ponekad može biti u početku zamijenjen s idiopatskim PB-om. Padovi i značajne autonomne disfunkcije rano u tijeku bolesti, slab odgovor na levodopu, simetrija simptoma na početku i brza progresija simptoma korisne su crvene zastavice koje ukazuju na mogućnost atipičnog parkinsonizma. Prisutnost drugih znakova i simptoma mogu sugerirati drugu dijagnozu. Vizualne halucinacije u prvoj godini motornih simptoma ukazuju na demenciju s Lewyjevim tijelima. Pacijenti s distonijom mogu imati blagi parkinsonizam, kao što se i pacijenti s PB-om mogu povremeno prezentirati distonijom (tipično distonija donjih udova u mladih pacijenata), iako distoniju obično ne

nalazimo kao rani znak PB-a. Parkinsonizam induciran lijekovima teško se može razlikovati od PB-a; najvažniji čimbenik u njegovom razmatranju pažljiva je i potpuna povijest uzimanja lijekova. Isto tako u diferencijalnoj dijagnozi treba obratiti pažnju na sporost pokreta, a ne pravu bradikinezu, koju mogu izazvati neki izlječivi poremećaji tipa anemije ili hipotireoze (9).

### 1.1.7. Liječenje

Liječenje PB-a je simptomatsko, što znači da je usmjereno na kontrolu motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života, a podrazumijeva farmakoterapiju, kirurško liječenje, fizikalnu terapiju, te u zadnje vrijeme i gensku terapiju, koja je još u fazi istraživanja. PB se sporo razvija kroz dugi niz godina i faze brzog napredovanja bolesti mogu se izmjenjivati s fazama sporog napredovanja bolesti. Liječenje PB-a ne dovodi do zaustavljanja bolesti, već samo do kontroliranja njenih simptoma, a cilj takvog liječenja je simuliranje lučenje dopamina. Svakom bolesniku valja pristupiti individualno, ovisno o dobi bolesnika i stadiju bolesti, a sve u svrhu poboljšanja kvalitete života.

Cilj farmakoterapije je održati ravnotežu dopamina i acetilkolina u strijatumu čime se omogućuje oporavak inhibicijskog djelovanja gabaergičkog neurona. To se postiže blokiranjem aktivnosti acetilkolina antikolinergicima ili povećanjem dopaminergičke transmisije dopaminskim prekursorima (levodopa), agonistima dopamina, MAO-B (monoaminooksidaza B) inhibitorima i amantadinom (2). U parkinsonizmu je inače visoka koncentracija dopamina u bazalnim ganglijima značajno snižena, a farmakološko obnavljanje dopaminergičke aktivnosti levodopom ili dopaminskim agonistima znatno ublažava motoričke simptome poremećaja. Alternativan i komplementaran pristup je da se pokuša obnoviti ravnoteža kolinergičkih i dopaminergičkih utjecaja na bazalne ganglije uporabom antimuskarinskih lijekova. Levodopa je lijek prvog izbora koji ima kratak poluvijek i brzo se metabolizira, no dugotrajnom upotrebom terapijski učinci se smanjuju uz razvoj nuspojava: diskinezija, motoričkih oscilacija i psihijatrijskih poremećaja (18). Primjer motoričke oscilacije je takozvani „*on-off*“ fenomen koji predstavlja oscilacije u odgovoru i nagli preokret u pokretljivosti od stanja bez simptoma do stanja sa svim simptomima parkinsonizma (2). Osim levodope, učinke korisne u liječenju parkinsonizma imaju i izravni agonisti dopaminskih receptora te su lijekovi prvog izbora u liječenju PB-a. Dijelev se na starije ergotaminske (pergolid, kabergolin) i neergotaminske (pramipeksol, ropinorol i rotigotin) lijekove. Fluktuacije terapijskog odgovora i diskinezije

rjeđe su nego pri dugoročnom liječenju levodopom. Posljedično tomu, dopaminomimetsko liječenje najbolje je započeti izravnim agonistima dopaminskih receptorima. Bolesnicima s mentalnim poremećajima poželjno je odmah započeti liječenje levodopom, jer dopaminski agonisti mogu pogoršati kognitivne simptome, izazvati konfuziju, halucinacije, deluzije, poremećaj kontrole nagona koji mogu rezultirati kompulzivnim kockanjem, klađenjem, pretjeranim kupovanjem i sl (22). MAO-B inhibitori selektivani su za dopamin i usporavaju njegovu razgradnju. Njihov predstavnik selegilin pojačava i produljuje antiparkinsonični učinak levodopa, a može i ublažiti wearing-off i on-off fenomen. Rasagilin je potentniji od selegilina i za razliku od njega može se upotrebljavati kao monoterapija u ranoj fazi bolesti (22).

Neurokirurško liječenje primjenjuje se kod bolesnika kod kojih su iscrpljene sve mogućnosti farmakološkog liječenja. To su bolesnici s uznapredovalom bolešću, s izraženim motoričkim oscilacijama, diskinezijama ili s veoma izraženim tremorom koji više ne daje odgovor na medikamentnu terapiju. Od neurokirurških postupaka primjenjuje se: palidotomija (unilateralno stereotaktičko prekidanje sveza globusa palidusa) koja značajno smanjuje "off" efekt, bradikineziju i levodopom inducirane diskinezije; talamotomija (prekidanje sveza talamičkih neurona) - primjenjuje se pretežno u svrhu smanjenja tremora i kao terapija izbora, stimulacija bazalnih ganglija implantacijom elektroda - duboka mozgovna stimulacija (DBS). Ova metoda osigurava električnu stimulaciju kako bi se blokirali signali u mozgu koji uzrokuju motoričke simptome karakteristične za PB. Transplantacija fetalnih dopaminergičkih neurona predstavlja eksperimentalni terapijski model kojim se nadomještava dopamin u mozgu (22). Uz sve to, danas se sve češće koristi apomorfinska pumpa kao i instilacija levodopa intestinalnog gela putem gastrostome (23).

Kompletna neurorehabilitacija, uključujući fizikalnu terapiju, također je vrlo važan postupak u liječenju od samog dijagnosticiranja bolesti, usmjerena liječenju i prevenciji razvoja komplikacija, zaustavljanju ili usporenju progresije simptoma i adekvatnoj prilagodbi na novonastalo stanje. Ispituje se utjecaj neuroprotektivne terapije i genske terapije koja bi mogla usporiti progresiju bolesti ili spriječiti njen daljnji razvoj. U neuroprotektivnu terapiju ubrajamo niz tvari kao što su: antioksidansi, antiapoptotske tvari, antagonisti glutamata, intraparenhimalna primjena neurotrofičnog faktora iz glijе, koenzim Q10, kreatin i protuupalni lijekovi čije značenje i učinak tek treba istražiti. Genska terapija je tek u fazi pokusa gdje se istražuje djelotvornost i sigurnost intrastrijatalne infuzije gena. Pretjerana aktivnost indirektnog puta u PB-u rezultira blokiranjem kretinji. Kako bi uzrokovali inhibiciju tog puta promatra se utjecaj gena za dekarboksilazu glutamične kiseline (prekursor GABA, inhibicijskog

neurotransmitera) infundiranog u subtalamičku jezgru. S ciljem pojačanja konverzije levodope u dopamin istražuje se utjecaj gena za aromatsku dekarboksilazu i njegovo infundiranje u putamen. Zbog intenzivnog propadanja dopaminergičkih neurona sve se više istražuje utjecaj čimbenika rasta koji mogu poboljšati njihovo preživljavanje, infundiranjem gena za neuroturin u putamen (22).

## 1.2. Kognitivne funkcije

Kognitivne (spoznajne) funkcije omogućuju najvišu razinu intelektualnog funkcioniranja čovjeka. Nastaju integriranom aktivnošću nekoliko područja mozga. Tu ubrajamo govor, sposobnost čitanja, pisanja, računanja, pažnju, pamćenje, složene motoričke aktivnosti (praksija), kao i izvršne funkcije (sposobnost stvaranja odluka, ciljeva, planiranje, kritička procjena i prosudba) (1).

Početni neuropsihološki profil PB pacijenata karakteriziran je oštećenjem egzekutivnih funkcija, smanjenom pažnjom, deficitom u memorijskoj domeni, poteškoćama u apstraktnom mišljenju, odlučivanju i rješavanju problema. Kada pacijenti razviju demenciju poremećaji će se pojaviti u skladištenju informacija, u verbalnoj fluentnosti i u visuospacijalnim i visuoperceptivskim vještinama (24).

Kognitivno oštećenje česta je komplikacija PB-a u rasponu od blage disfunkcije do naznačene demencije. Kliničke značajke PB kognitivnih poremećaja, bilo kao PB-MCI ili PB demencija, obuhvaćaju široki raspon deficita i ozbiljnosti. Termin blagi kognitivni poremećaj (engl. *Mild cognitive impairment* (MCI)) koristi se u opisivanju osoba s jasnim kognitivnim poremećajem, gdje kriteriji za dijagnozu demencije još nisu zadovoljeni. MCI karakterizira normalna svakodnevna aktivnost osobe koja sama zamjećuje i tuži se na problem s pamćenjem. Takvi pacijenti imaju povećan rizik od razvoja demencije, osobito Alzheimerove demencije (AD). Blaga kognitivna oštećenja u PB-u (MCI) sve se više priznaju kao zaseban entitet ili potencijalni prekursor nastupa demencije s procjenom prevalencije od 19% do 38% (srednja vrijednost 27%) (25).

Identifikacija i klasifikacija blagog kognitivnog poremećaja veliki je izazov. MCI je sindrom definiran kliničkim, kognitivnim i funkcionalnim kriterijima. Za kriterije uključenja nužno je (26):

1. PB treba biti klinički dijagnosticiran.
2. Kognitivni pad trebao bi biti primijećen ili od strane pacijenta ili liječnika.
3. Kognitivni deficit treba biti zabilježen i na testiranju.
4. Kognitivni nedostaci ne bi trebali značajno ometati funkcionalnu neovisnost.

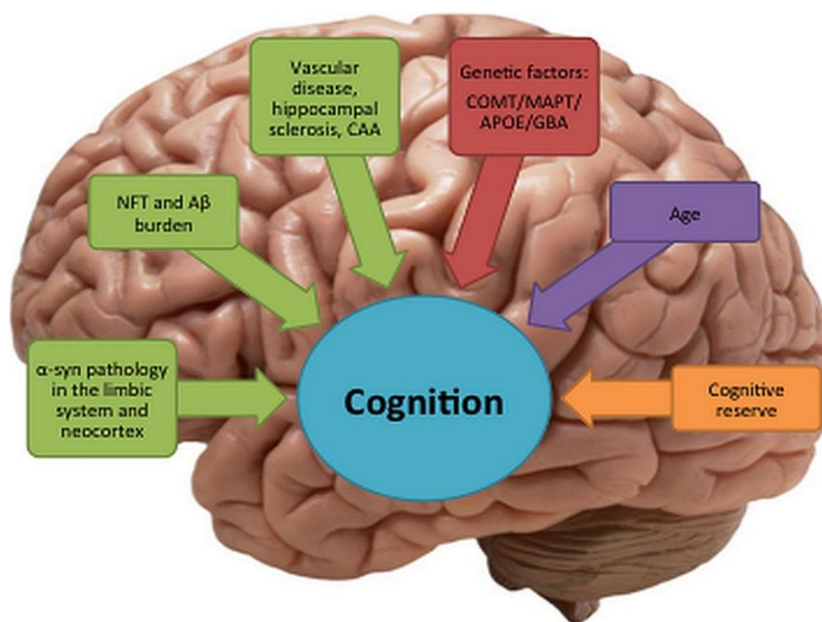
Slijede PB-MCI kriteriji razine I i II koji se razlikuju u pogledu načina procjene, stupnju dijagnostičke sigurnosti i opsegu kliničke kategorizacije. Razina I omogućuje dijagnozu PB-MCI na temelju skraćene kognitivne procjene jer sveobuhvatno testiranje nije uvijek praktično ili na raspolaganju. Zahtjevi za razinu I su oštećenje na ljestvici globalnih kognitivnih sposobnosti potvrđenih za upotrebu u PB-u, ili oštećenje na ograničenim neuropsihološkim testovima (npr. samo jedan test po kognitivnoj domeni ili oni koji procjenjuju manje od pet kognitivnih domena). Za dijagnozu PB-MCI prema kriterijima razine II nužna su sveobuhvatna neuropsihološka ispitivanja koja uključuju najmanje dva testa za svaku od pet kognitivnih domena na popisu. Oštećenje mora biti prisutno barem na dva testa, bilo unutar jedne kognitivne domene ili različitih kognitivnih domena. Kriteriji razine II procjenjuje sve domene jednako, povećavaju osjetljivost, i omogućuje razvrstavanje MCI u podtipove (26). MCI nije ograničena samo na smetnje pamćenja već se može manifestirati širim kognitivnim poremećajem koji ne mora uključivati smetnje pamćenja. Ako se u obzir uzme postojanje oštećenja pamćenja, blagi kognitivni poremećaj u PB-MCI može biti amnestički i neamnestički, od kojih opet PB - MCI može biti s izoliranim deficitom u jednoj domeni (engl. *single domain - sd*) ili u više domena (engl. *multiple domain - md*). Na taj način dobiju se 4 podtipa PB-MCI (26):

- sdPB-MCI amnestički
- mdPB-MCI amnestički
- sdPB-MCI neamnestički
- mdPB-MCI neamnestički.

Demencija je danas vodeći javnozdravstveni problem te se javlja i u nemalog broja pacijenata s PB-om. Prevalencija demencije kod oboljelih od PB-a kreće se u prosjeku oko 40%. Ona se čak 4 do 6 puta češće javlja kod pacijenata s PB-om u odnosu na zdrave osobe istog uzrasta, te u dvije trećine slučaja češće pogađa ženske osobe koje boluju od idiopatskog parkinsonizma. Faktori rizika za nastanak demencije u PB-u uključuju dob pacijenta, dužinu bolesti, akinetsko-rigidni oblik bolesti, osnovno kognitivno oštećenje i neuropsihijatrijske komorbidnosti (npr. halucinacije i depresije) (15). Glavni genetski čimbenici rizika koji su

trenutno povezani s demencijom u PB-u su katehol-O-metiltransferaza, s mikrotubulima povezan protein  $\tau$  i apolipoprotein E. Mutantna glukocerebrozidaza također je povezana s povećanim rizikom za nastanak demencije (27). Dijagnoza demencija zahtjeva potvrđenu dijagnozu PB-a, a definirana je kao disfunkcija u više od jedne kognitivne domene, što predstavlja pad od premorbidne razina s nedostatkom dovoljno ozbiljnim da narušava svakodnevni život, neovisno o oštećenosti koja se može pripisati motornim ili autonomnim simptomima (27). Neuropsihijatrijski simptomi kao što su apatija, anksioznost, halucinacije i depresija nisu potrebni za dijagnozu, ali uočena je njihova međusobna povezanost (27). Testiranje je također podijeljeno na dvije razine. Testiranje razine I je dizajnirano kao alat za probiranje koji se brzo izvodi u ambulantnoj klinici. Testiranje na razini II zahtijeva detaljnu neuropsihološku procjenu i namijenjen je za korištenje u istraživačkim okruženjima, za praćenje uzorka i ozbiljnosti kognitivnih promjena i kada testiranje razine I daje nejasne rezultate. Kriteriji isključenja za dijagnozu demencije u PB-u su razvoj demencije prije ili unutar 1 godine od tipičnih motoričkih simptoma (u tom slučaju diferencijalno dijagnostički treba posumnjati na DLB), delirij i na vaskularna demencija (27).

Patofiziološki aspekt uključuje postojanje Lewyjevih tjelešaca u neokorteksu i limbičkom sustavu, iako značajnu ulogu mogu imati i senilni plakovi kao i disfunkcija non-dopaminergičkog i kolinergičkog neurotransmitterskog sustava uočena u nekih pacijenata. Pretpostavlja se da propadanje ascendentnih kolinergičkih vlakana i smanjenje kolinergičke aktivnosti doprinose demenciji u PB-u, naročito zbog uloge ovih vlakana u procesu pamćenja, pažnje i frontalnih funkcija (28). Iako većina ovih kognitivnih poremećaja ima ishodište u promjenama korteksa, demencija kao najčešći poremećaj najvjerojatnije je posljedica subkortikalne patologije i promjena bijele tvari, baš kao što je to i slučaj u subkortikalnoj demenciji povezanoj s drugim kroničnim bolestima (28). Uloga vaskularne bolesti, cerebralne amiloidne angiopatije i hipokampalna skleroza u razvoju PBD-a je još uvijek nejasna (27). Utvrđivanje veze između patoloških promjena i kognitivne disfunkcije u PB-u još uvijek je teško jer svaki pogođeni pojedinac ima različit stupanj patologije Lewyjevih tjelešaca i zastupljenosti senilnih plakova. Situacija je dodatno zakomplicirana godinama, kognitivnom rezervom (stupnjem obrazovanja i zaokupljenosti) i genetskim profilom pojedinca s PB-om (Slika 2.) (27).



Slika 2. Složeni čimbenici koji reguliraju kognitivnu disfunkciju u pojedinca s PB-om. (preuzeto s: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133247>)

Kognitivno oštećenje u PB-u povezano je s lošim ishodima, negativno utječe na kvalitetu života pacijenata, doprinosi morbiditetu i smrtnosti, te povećava potrebu za skrbi. Procjenjuje se da se kognitivna (spoznajna) disfunkcija, uključujući PB-MCI, pojavljuje u oko 20% de novo PB pacijenata. Zbog toga je važno pitati pacijente i skrbnike o kognitivnim simptomima, čak i u ovoj ranoj fazi.

Diferencijalno dijagnostički važno je isključiti bolesnike koji imaju akutnu ili novu epizodu kognitivne disfunkcije, infekcije (npr. infekcije mokraćnog sustava, upala pluća), metaboličke poremećaje, dehidraciju, nove neurološke probleme (npr. moždani udar, subduralni hematomi), nove medicinske probleme (npr. nedostatak vitamina B12, poremećaji štitnjače) i neželjene učinke lijekova (npr. lijekovi za bol, disfunkciju mokraćnog mjehura, lijekove za sedaciju). Važno je raspitati se o ostalim komorbidnim neuropsihijatrijskim problemima, što uključuje loše noćne epizode sna, prekomjernu dnevnu pospanost, psihozu, depresiju, anksioznost i apatiju, što sve može utjecati na kognitivno funkcioniranje. Lijekovi, uključujući i lijekove za PB, kao što su antikolinergici i dopaminski agonisti, također mogu izazvati ili produbiti postojeći kognitivni deficit u bolesnika s PB-om, pa ih treba po potrebi ukinuti ili smanjiti dnevne doze (25). Često se mogu vidjeti poremećaji slični onima kod lezije frontalnog režnja koji bi uključivali epizode gubitka pamćenja, zaboravljivost, nesnalaženja u

prostoru i gubitka verbalne fluentnosti, usporeno razmišljanje, probleme s obraćanjem pažnje i koncentracije, problemi s „multitaskingom“ ili planiranjem, poteškoće pri prebacivanju zadataka ili započinjanju novih ili poteškoće s osjećajem smjera (engl. sense of direction). Dok je jezik (tj. konfrontacijsko imenovanje) općenito manje pogođen, bolesnici s PB-om često prijavljuju poteškoće u pronalaženju "ispravne riječi". Najčešća manifestacija psihoze kod Parkinsonove bolesti uključuje vizualne halucinacije, ali mogu se javiti i deluzije, paranoidno ponašanje i agitiranost (29).

Kognicija se može procijeniti na globalnoj razini i testovima koji ciljaju kod pojedinca na kognitivne domene i funkcije (npr. orijentacija, pažnja, radna memorija, apstraktno mišljenje, odgođeno pamćenje, imenovanje, memorija, jezik, vizuospacijalne sposobnosti). Jedan od najčešće korištenih globalnih testova za procjenu kognicije je Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA) pomoću koje se procjenjuju epizodno pamćenje, jezik, pažnja, orijentacija, vizuospacijalne i izvršne funkcije te apstraktno mišljenje. MoCA test jako je osjetljiv u identificiranju kognitivnog deficita, posebno u domenama vizuospacijalnih sposobnosti, jezika i memorije. MoCA test pokazao se superiornijim u odnosu na MMSE (engl. *Mini-Mental State Examination*) jer se MoCA testom ne procjenjuju samo izvršne funkcije već se može otkriti i rani blagi kognitivni poremećaj (MCI) koji se pokazao kao rizični čimbenik za razvoj demencije (30).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog rada su:

1. Prikazati učestalost kognitivne disfunkcije u bolesnika s PB-om.
2. Prikazati zahvaćenost pojedinih kognitivnih domena (vizuospacijalne sposobnosti, imenovanje, pažnja, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentacija) u bolesnika s PB-om.
3. Prikazati potencijalni učinak demografskih čimbenika (dob, spol) na kognitivni status bolesnika.
4. Prikazati povezanost životne dobi u kojoj je dijagnosticirana PB, duljine trajanja bolesti i duljine terapije levodopom s kognitivnim statusom bolesnika oboljelih od PB-a.
5. Prikazati povezanost stadija bolesti (po Hoehn i Yahr-u) s kognitivnim statusom bolesnika s PB-om.
6. Prikazati korelaciju MoCA upitnika s drugim upotrijebljenim upitnicima (Hoehn i Yahr, UPDRS, skala dnevnih aktivnosti po Schwab i England-u, PDQ-39).

Hipoteze:

1. Između muškaraca i žena, oboljelih od PB-a, postoji razlika u kognitivnom funkcioniranju.
2. S porastom životne dobi bolesnika s PB-om i duljine trajanja bolesti dolazi do progresije kognitivnog deficita.
3. Vizuospacijalne funkcije, memorija i jezik su najčešće pogođene kognitivne domene u bolesnika s PB-om.
4. Kognitivno funkcioniranje bolesnika s PB-om slabi s progresijom motoričkih simptoma i stadija bolesti.
5. Kognitivna funkcija u bolesnika s PB-om značajno utječe na kvalitetu života.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Organizacija istraživanja

Po organizaciji ovo istraživanje je opisno presječno istraživanje.

### 3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### 3.3. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali bolesnici oboljeli od PB-a koji su hospitalizirani ili ambulantno liječeni u Klinici za neurologiju KBC-a Split. Bolesnici različitih dobnih skupina i različitih stadija bolesti su sudjelovali u istraživanju. Kriteriji za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su klinički dijagnosticirana PB i pisana suglasnost bolesnika.

### 3.4. Etičko odobrenje

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split odobrilo je provedbu istraživanja. Svi ispitanici su informirani te su potpisali suglasnost.

### 3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka

Bolesnike smo anketirali u prostorijama Klinike za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od studenog 2017. godine do svibnja 2018. godine. Ispitivanje bolesnika započelo bi uzimanjem rutinskih demografskih podataka (dob i spol) i uvidom u dokumentaciju povijesti bolesti gdje smo tražili godinu postavljanja dijagnoze PB-a. Slijedio bi neurološki pregled i ispunjavanje upitnika. U istraživanju smo koristili upitnike MoCA, Hoehn i Yahr skalu, UPDRS, PDQ-39 i skalu dnevnih aktivnosti po Schwab i England-u.

Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA) osmišljena je kao brzi instrument za probir bolesnika s blagim poremećajem kognitivnih funkcija i/ili rane demencije. MoCA obuhvaća različite kognitivne domene: vizuospacijalne/izvršne, imenovanje, pažnju, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentaciju (31). Vrijeme primjene MoCA testa je približno 10 minuta. Testiranje smo započeli zadatkom alterniranog povezivanja brojeva i slova (po pet), precrtavanjem kocke i potom crtanjem sata. S ovog zadatka za procjenu vizuospacijalnih/izvršnih funkcija prelazi se na zadatak imenovanja životinja na slici. Slijedi testiranje pamćenja, koje se sastoji od dva pokušaja ponavljanja 5 dvosložnih riječi srednje frekventnosti upotrebe. Važno je napomenuti ispitanika da dobro zapamti riječi i reproducira ih. Motivacija, koncentracija i uznemirenost faktori su koji izrazito utječu na efikasnost. U našem govornom području rijetko tko zna riječ BARŠUN, stoga smo je zamijenili riječju PAMUK. Također smo riječ IVANČICA (koju kod nas povezuju s imenom osobe) zamijenili s TRATINČICA. Slijedi testiranje pažnje koje se sastoji od zadataka s ponavljanjem brojeva istim, a zatim obrnutim redosljedom, testa vigilnosti i testa oduzimanja po sedam. Test jezičnih funkcija se sastoji od ponavljanja rečenica i testa verbalne fluentnosti na slovo S. Kod testa ponavljanja rečenicu „Mačka se uvijek skrivala pod kaučem kada su psi bili u sobi“ smo zamijenili rečenicom „Mačka se uvijek skrivala ispod kauča kada su psi bili u sobi“ zbog toga što je kod nas „pod“ pod-tlo. Apstraktno mišljenje se testira traženjem sličnosti između parova kao što su: vlak-bicikl, sat-ravnalo, nakon čega slijedi zadatak odgođenog prisjećanja pet dvosložnih riječi iz gore opisanog testa pamćenja. MoCA se završava provjerom orijentacije (datum, mjesec, godina, dan u tjednu, mjesto, grad). Ukupni mogući rezultat je 30 bodova, a rezultat od 26 bodova i više smatra se normalnim. Odgovore naših ispitanika smo bilježili, zatim zbrojili ostvarene bodove i dobili konačne rezultate. Primjer MoCA upitnika na hrvatskom jeziku prikazan je na slici broj 3.

UPDRS (engl. *Unified Parkinson's disease rating scale*) je standardna klinička skala koja se koristi u praćenju razvoja simptoma PB-a. Obuhvaća motoričke, nemotoričke simptome i nuspojave terapije (33). Za izračunavanje rezultata UPDRS skale koristili smo internetski UPDRS kalkulator stranice [farmacologiaclinica.info](http://farmacologiaclinica.info). PDQ-39 (engl. *Parkinson's disease questionnaire-39*) je standardizirani upitnik kvalitete života oboljelih od PB-a. Sastoji se od 39 pitanja koji predstavljaju poteškoće s kojima se tijekom svakodnevnog života susreću bolesnici (32). Postotak oštećenja kvalitete života za pojedinačnog bolesnika izračunat je dijeljenjem rezultata PDQ-39 upitnika bolesnika s maksimalnim rezultatom. Niži rezultati znače veću kvalitetu života (0=savršeno zdravlje, 100=jako narušeno zdravlje). Scwhab i England standardizirana je skala dnevnih aktivnosti bolesnika. Omogućuje približnu procjenu mogućnosti obavljanja dnevnih aktivnosti i potrebu za dodatnim zbrinjavanjem bolesnika. Izražena je u postocima; 100% bi značilo popunu neovisnost, dok 0% znači da je bolesnik vezan uz krevet, a vegetativne funkcije kao gutanje, kontrola mokrena i stolice zakazuju.

Nakon neurološkog pregleda i anketiranja bolesnika utvrdili smo stadij bolesti prema skali Hoehn i Yahr koja je već prije ovog istraživanja prevedena na hrvatski.

Prema modificiranom stupnjevanju bolesti po Hoehn i Yahr-u razlikujemo (31):

Stupanj 0 - bez znakova bolesti,

Stupanj 1 - unilateralna bolest,

Stupanj 1,5 - unilateralno i aksijalno zahvaćanje,

Stupanj 2 - bilateralna bolest bez poremećaja ravnoteže,

Stupanj 2,5 - blaga bilateralna bolest, negativan test guranja,

Stupanj 3 - blaga do umjerena bilateralna bolest, poremećaj ravnoteže, fizički samostalan,

Stupanj 4 - znatna nesposobnost, u stanju hodati i stajati bez pomoći,

Stupanj 5 - bez pomoći, vezan za invalidska kolica ili krevet.

Za potrebe istraživanja bolesnike koji su imali stupanj 1-2,5 svrstali smo u blagi stadij bolesti, bolesnike koji su imali stupanj 3 svrstali smo u srednji stadij bolesti, a one bolesnike koji su imali stupanj 4-5 svrstali smo u teški stadij bolesti. Nakon raspodjele bolesnika u stadije usporedili smo ostvarene rezultate MoCA upitnika po stadijima bolesti.

Podatke dobivene nakon izvršenog ispitivanja smo prikupili i unijeli u Microsoft Office Excel program za Windows. Za obradu podataka primijenjen je statistički program SPSS 25

(IBM, New York, SAD). U statističkoj obradi podataka koristili smo Mann-Whitney U test, Shapiro-Wilk test i Pearsonov koeficijent korelacije. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $p < 0,05$ .

**MONTREALSKA LJESTVICA KOGNITIVNE PROCJENE**  
(MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT, MOCA)

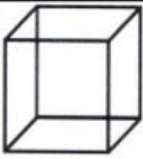
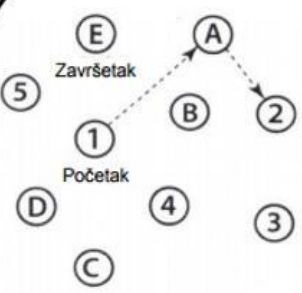
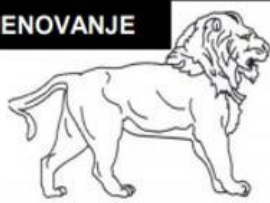
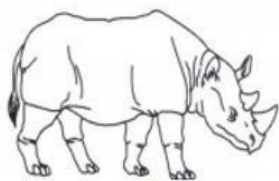
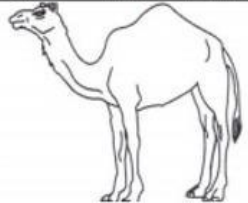
IME I PREZIME:

Godine školovanja:

Spol:

Datum rođenja:

Datum:

<b>VIZUOSPACIJALNE/IZVRŠNE</b>				Precrtati kocku <input type="checkbox"/>		Nacrtati SAT (jedanaest sati i deset minuta) (3 boda) <input type="checkbox"/>		___/5																	
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		___/5																	
<b>IMENOVANJE</b>								___/3																	
<b>PAMĆENJE</b>		Pročitati listu riječi, ispitanik ih treba ponoviti. Ponoviti dva puta i ako je već prvo ponavljanje bilo uspješno. Ispitati prisjećanje nakon 5 minuta.		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>LICE</td> <td>BARŠUN</td> <td>CRKVA</td> <td>IVANČICA</td> <td>CRVENO</td> </tr> <tr> <td>1. test</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. test</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			LICE	BARŠUN	CRKVA	IVANČICA	CRVENO	1. test						2. test						Nema bodova	
	LICE	BARŠUN	CRKVA	IVANČICA	CRVENO																				
1. test																									
2. test																									
<b>PAŽNJA</b>		Pročitati popis brojki. Ispitanik ih treba ponoviti po redu. (1 broj/sek)		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 <input type="checkbox"/> 7 4 2		___/2																			
<b>PAŽNJA</b>		Pročitati popis slova. Ispitanik lagano lupne rukom svaki puta kada čuje slovo A. Bez bodova kod ≥ 2 pogreške.		<input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF A A B		___/1																			
<b>PAŽNJA</b>		Serijsko oduzimanje po 7 počevši od 100		<input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 ili 5 točnih oduzimanja: <b>3 boda</b> ; 2 ili 3 točna: <b>2 boda</b> ; 1 točno: <b>1 bod</b> ; 0 točnih: <b>0 bodova</b>		___/3																			
<b>JEZIK</b>		Ponovite: Samo znam da je danas na Ivanu red da pomaže.		<input type="checkbox"/>		___/2																			
<b>JEZIK</b>		Mačka se uvijek skrivala pod kaučem kada su psi bili u sobi.		<input type="checkbox"/>		___/2																			
<b>JEZIK</b>		Fluentnost: Navedite što je moguće više riječi u jednoj minuti koje počinju slovom S		<input type="checkbox"/> ___ (N ≥ 11 riječi)		___/1																			
<b>ABSTRAKTNO MIŠLJENJE</b>		Sličnost npr. banane i naranče=voće		<input type="checkbox"/> vlak – bicikl <input type="checkbox"/> sat - ravnalo		___/2																			
<b>ODGOĐENO PRISJEĆANJE</b>		Prisjećanje riječi		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>LICE</td> <td>BARŠUN</td> <td>CRKVA</td> <td>IVANČICA</td> <td>CRVENO</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		LICE	BARŠUN	CRKVA	IVANČICA	CRVENO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bodovi SAMO za sjećanje bez podsjetnika		___/5							
LICE	BARŠUN	CRKVA	IVANČICA	CRVENO																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<b>Dopunske opcije</b>		Podsjetnik kategorija				Bodovi SAMO za sjećanje bez podsjetnika		___/5																	
<b>Dopunske opcije</b>		Višestruki izbor																							
<b>ORIJENTACIJA</b>		<input type="checkbox"/> Datum <input type="checkbox"/> Mjesec <input type="checkbox"/> Godina <input type="checkbox"/> Dan <input type="checkbox"/> Mjesto <input type="checkbox"/> Grad				___/6																			

© Z.Nasreddine MD Verzija 7.1 [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org) Normalan rezultat: ≥ 26/30  
Hrvatski prijevod i prilagodba: dr I. Martinić Popović  
Ispitivač: \_\_\_\_\_

**UKUPNO** \_\_\_/30  
 Dodati 1 bod ako ispitanik ima ≤ 12 god. školovanja

Slika 3. Primjer MoCA upitnika hrvatskom jeziku.



#### **4. REZULTATI**

U istraživanju koje je trajalo od listopada 2017. godine do svibnja 2018. godine uključeno je 39 oboljelih od PB-a. Od ukupnog broja ispitanika (n=39), njih 19 (48,7%) bili su muškarci, a 20 (51,3%) žene. U trenutku postavljanja dijagnoze PB-a medijan životne dobi svih ispitanika iznosio je 62 godine (Q1-Q3:53-67; minimum-maksimum:41-83), dok je medijan životne dobi za vrijeme anketiranja iznosio je 71 godinu (Q1-Q3:64-75; minimum-maksimum:46-85). Prosječno vrijeme trajanja bolesti bilo je 8,8 godina (Q1-Q3:5-12; minimum-maksimum:1-24) (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Demografski podaci (n=39)

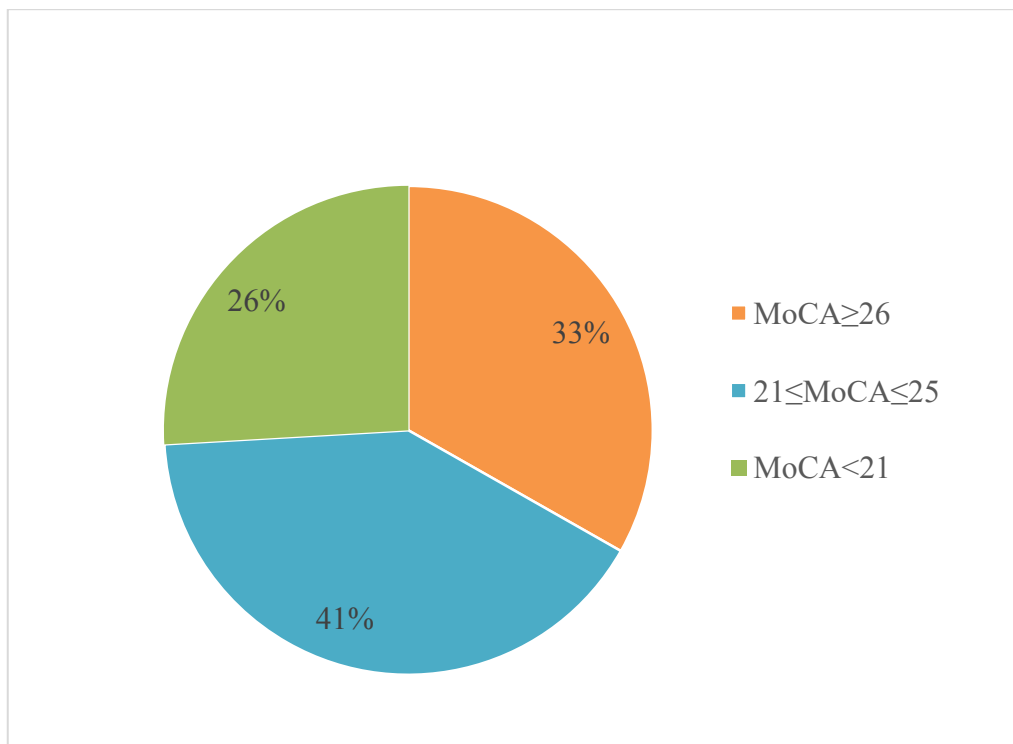
Spol	
Muški	19 (48,7%)*
Ženski	20 (51,3%)*
Dob pri istraživanju (godine)	71(64 – 75;46-85)†
Prosječno vrijeme trajanja bolesti	8,8 ± 5,2'

Podaci su prikazani:

\*brojčano i u postotcima; † medijan(interkvartilni raspon;min-max); 'aritmetička sredina ± standardna devijacija

Između muškaraca i žena nismo utvrdili statistički značajnu razliku u trajanju bolesti ( $Z=0,435$ ;  $p=0,659$ ), ali smo utvrdili statistički značajnu razliku u dobi postavljanja dijagnoze ( $Z=2,05$ ;  $p=0,04$ ) i za dob u vrijeme ispitivanja ( $Z=2,14$ ;  $p=0,032$ ). U vrijeme postavljanje dijagnoze prosjek godina ženskih ispitanika iznosio je  $63,5 \pm 8,2$ , a muških  $57,7 \pm 9,7$  godina. U trenutku ispitivanja prosjek dobi ženskih ispitanika iznosio je  $72,25 \pm 6,76$ , a kod muških ispitanika je iznosio  $66,67 \pm 8,62$  godina.

Od ukupnog broja ispitanika (n=39) koji su učestvovali u našem istraživanju njih 13 (33%) ostvarilo je rezultat  $MoCA \geq 26$  koji se smatra se normalnim. Ostalih 26 (67%) ispitanika su ostvarili rezultat manji od 26 bodova. Od njih 26, 16 ih je ostvarilo rezultat  $21 \leq MoCA \leq 25$  što ukazuje na blagi kognitivni poremećaj, a njih 10 je imalo  $MoCA < 21$  što ukazuje na demenciju (Slika 4.).



Slika 4. Prikaz rezultata bolesnika s PB-om na MoCA upitniku

Bolesnike smo podijelili u dvije skupine prema spolu, medijanu životne dobi postavljanja dijagnoze (62), prema medijanu duljine trajanja bolesti (8) i prema medijanu dobi za vrijeme anketiranja (71), a zatim smo napravili analizu rezultata MoCA upitnika u odnosu na ovako formirane skupine bolesnika (Tablica 2.).

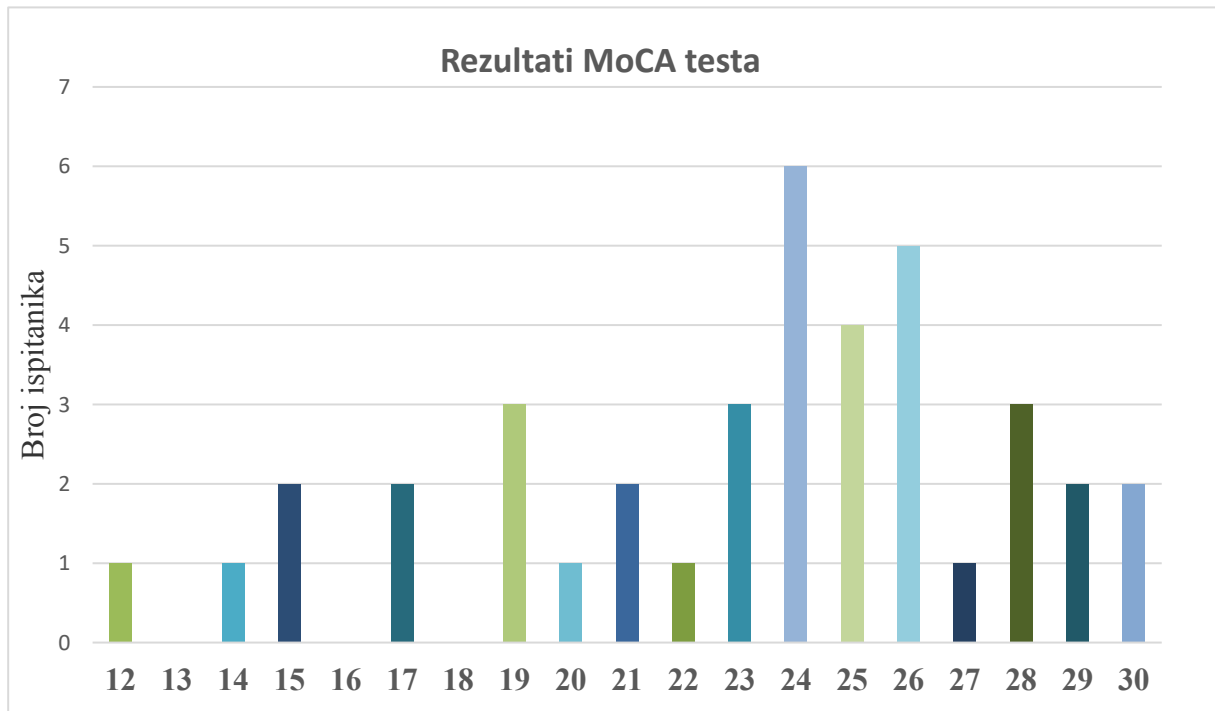
Tablica 2. Prikaz povezanosti rezultata MoCA upitnika s istraživanim varijablama

		Aritmetička sredina $\pm$ SD	$p^*$
		MoCA upitnika	
Varijable			
Spol	Muškarci	24,4 $\pm$ 4,1	0,075
	Žene	22 $\pm$ 4,8	
Dob postavljanja dijagnoze (god.)	$\leq 62$	24,9 $\pm$ 3,7	<b>0,004</b>
	$> 62$	21,1 $\pm$ 4,7	
Duljina trajanja bolesti (god.)	$\leq 8$	24,2 $\pm$ 4,3	0,173
	$> 8$	21,8 $\pm$ 4,6	
Dob u vrijeme anketiranja (god.)	$\leq 71$	25,3 $\pm$ 3,1	<b>0,001</b>
	$> 71$	20,1 $\pm$ 4,7	

\*Mann-Whitney U Test

Prosječan broj bodova ostvarenih na MoCA upitniku iznosio je  $23,2 \pm 4,6$  boda. Između muškaraca i žena nismo utvrdili statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika ( $Z=1,78$ ;  $p=0,075$ ). Nismo dokazali ni statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika između bolesnika s trajanjem bolesti manjom od 8 godina i onih kojima je bolest trajala više od 8 godina ( $Z=1,3$ ;  $p=0,173$ ). Dokazali smo statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika između bolesnika kojima je bolest dijagnosticirana prije 62. godine i onima kojima je bolest dijagnosticirana nakon 62. godine ( $Z=2,859$ ;  $p=0,042$ ). Dokazali smo i statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika između bolesnika koji su za vrijeme anketiranja imali manje od 71 godine i onih koji su imali više od 71 godine ( $Z=3,212$ ;  $p=0,001$ ) (Tablica 2.).

MoCA upitnik sastoji se od 30 pitanja. Slika 5. prikazuje uspješnost ispitanika na MoCA testu, odnosno raspodjelu rezultata MoCA upitnika kod pojedinih ispitanika. Primijenili smo Shapiro-Wilk test i uočili da pojedinačni rezultati MoCA testa nisu bili ravnomjerno distribuirani ( $p=0,032$ ). Postoji širok raspon rezultata od 12 do 30 bodova u kojem su 2 od 39 ispitanika postigli maksimalan rezultat MoCA=30, dok nijedan ispitanik nije ostvario rezultat manji od 12 bodova.



Slika 5. Prikaz raspodjele rezultata MoCA upitnika

MoCA upitnikom normalni kognitivni status definiran je ukupnim rezultatom jednakim ili većim od 26 bodova, dok je kognitivna disfunkcija definirana ukupnim rezultatom  $<26$  bodova. Bolesnike smo podijelili u dvije skupine prema tako ostvarenim rezultatima MoCA upitnika, a zatim napravili analizu rezultata domena MoCA upitnika u ovako formiranim skupinama (Tablica 3).

**Tablica 3. Analiza rezultata domena MoCA upitnika**

Domene	(MoCA < 26)	(MoCA ≥ 26)	Z – score *	p *
	(n=26)	(n=13)		
Vizuospacijalne/izvršne	2,0 ± 1,4	4,5 ± 0,6	-4,4	< <b>0,001</b>
Imenovanje	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,3	-0,6	0,568
Pažnja	4,6 ± 1,5	5,9 ± 0,3	-3,0	<b>0,003</b>
Jezik	2,0 ± 0,6	2,7 ± 0,4	-3,1	<b>0,002</b>
Apstraktno mišljenje	1,6 ± 0,5	2,0 ± 0	-2,1	<b>0,034</b>
Odgođeno prisjećanje	2,35 ± 1,3	3,5 ± 1,1	-2,44	<b>0,014</b>
Orijentacija	5,5 ± 1,0	6 ± 0	-0,9	0,342

Podaci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (SD);

\* Mann - Whitney U test

Nismo dokazali statički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika u domeni imenovanja ( $p=0,568$ ) i orijentacije ( $p=0,342$ ) između ispitanika s kognitivnom disfunkcijom i ispitanika s normalnom kognicijom. Međutim, dokazali smo statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika u domenama: vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti ( $p<0,001$ ), pažnje ( $p=0,003$ ), jezika ( $p=0,002$ ), apstraktnog mišljenja ( $p=0,034$ ) i odgođenog prisjećanja ( $p=0,014$ ) između ispitanika s kognitivnom disfunkcijom i očuvanim kognitivnim sposobnostima.

**Tablica 4. Prikaz rezultata domena MoCA upitnika između muških i ženskih ispitanika**

	UKUPNO	M(n=19)	Ž(n=20)	p*
MoCA	23,2 ± 4,6	24,4 ± 4,1	22 ± 4,8	0,075
Vizuospacijalne/izvršne	2,8 ± 1,7	3,4 ± 1,4	2,3 ± 1,7	<b>0,038</b>
Imenovanje	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,4	0,624
Pažnja	5,1 ± 1,4	5,1 ± 1,5	5 ± 1,3	0,489
Jezik	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,7	2,2 ± 0,5	0,147
Apstraktno mišljenje	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,5	0,465
Odgođeno prisjećanje	2,7 ± 1,4	3 ± 0,9	2,5 ± 1,6	0,303
Orijentacija	5,7 ± 0,8	5,7 ± 0,8	5,7 ± 0,9	0,825

M-muški ispitanici, Ž-ženski ispitanici

Podaci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom

\* Mann - Whitney U test

Globalna kognitivna funkcija procijenjena je pomoću MoCA upitnika. Kao što je prikazana u Tablici 4. između muškaraca i žena nismo utvrdili statistički značajnu razliku rezultata MoCA upitnika ( $p=0,075$ ). Kako bi ispitali daljnje razlike u kognitivnim sposobnostima usporedili smo domene MoCA upitnika između muških i ženskih ispitanika. Dokazali smo statistički značajnu razliku rezultata u domeni vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti ( $p=0,038$ ) između muških i ženskih ispitanika, dok u ostalim domenama nismo pronašli značajnu razliku ostvarenih bodova u domenama između muškaraca i žena.

Tablica 5. prikazuje demografske (spol, životna dob) i kliničke karakteristike (duljinu trajanja bolesti, duljinu korištenja levodope i rezultate drugih upitnika (UPDRS, skala Hoehn i Yahr, skala dnevnih aktivnosti po Schwab i England-u)) oboljelih s PB-om s kognitivnom disfunkcijom i s normalnim kognitivnim statusom prema rezultatima MoCA upitnika.

**Tablica 5.** Osnovne demografske i kliničke karakteristike oboljelih od PB-a s i bez kognitivnog oštećenja prema rezultatima MoCA upitnika

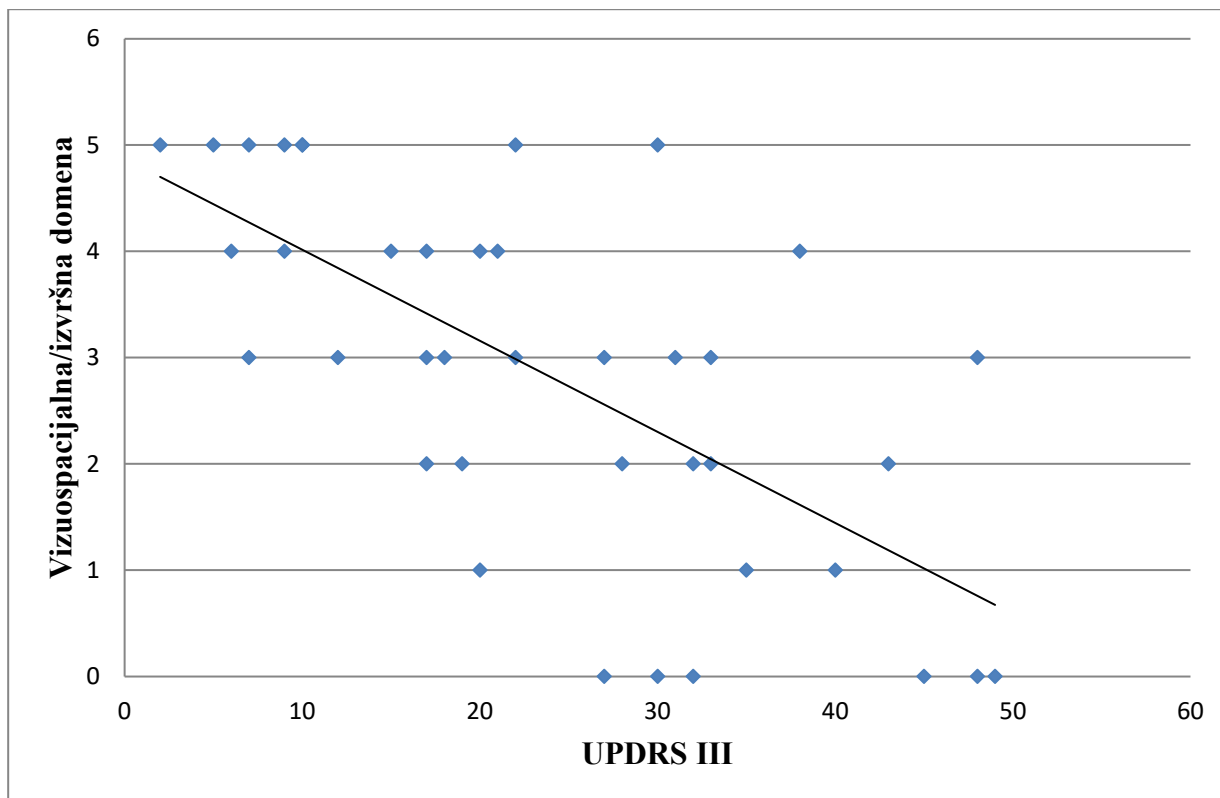
Varijable	Ukupno	MoCA<26	MoCA≥26
Spol			
Muško	19 (48,7%)	11 (42,3%)	8 (61,5%)
Žensko	20 (51,3%)	15 (57,7%)	5 (38,5%)
Dob	69,5 ± 8,1	72,2 ± 7,1	64,3 ± 7,6
Dob kod dijagnoze	60,7 ± 9,3	62,7 ± 9,9	56,6 ± 6,6
Trajanje bolesti	8,8 ± 5,2	9,4 ± 5,7	7,7 ± 3,7
Godine korištenja levodope	8,6 ± 5,2	8,9 ± 5,8	6,5 ± 3,4
Hoehn i Yahr	2,6 ± 1,1	3,0 ± 1	1,8 ± 0,6
Schwab i England	64% ± 0,3	54,6% ± 0,2	83% ± 0,1
UPDRS UK	45,7 ± 23,2	53,6 ± 22,1	29,8 ± 16,8
UPDRS I	2,9 ± 2,5	3,3 ± 2,8	2,2 ± 1,9
UPDRS II	14,1 ± 6,9	16,3 ± 6,8	9,7 ± 4,8
UPDRS III	23,9 ± 13,2	28,4 ± 12,5	15,1 ± 10,1
UPDRS IV	4,6 ± 4,5	5,5 ± 5,1	2,69 ± 2,3

Spolna distribucija oboljelih prikazana brojčano i u postocima; ostali podaci su prikazani aritmetičkom sredinom ± standardnom devijacijom

Između ispitanika s različitim kognitivnim statusom (MoCA<26 ili MoCA≥26) utvrdili smo statistički značajnu razliku u dobi pri dijagnozi ( $p=0,048$ ), u godinama korištenja levodope ( $p<0,001$ ), ali ne i u duljini trajanja PB-a ( $p=0,528$ ). Utvrdili smo i statistički značajnu razliku između ispitanika u ukupnom rezultatu UPDRS ( $p=0,002$ ), UPDRS II ( $p=0,005$ ) i UPDRS III ( $p=0,003$ ) ljestvice.

Obzirom na utjecaj motoričkih sposobnosti na domenu vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti usporedili smo rezultate na UPDRS III ljestvici (koja evaluira motorički status bolesnika s PB-om) s domenom vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti na MoCA upitniku. Našli smo kako postoji statistički značajna povezanost ove dvije nezavisne varijable (Pearsonov koeficijent korelacije  $r=-0,667$ ,  $p<0,001$ ) (Slika 6.).

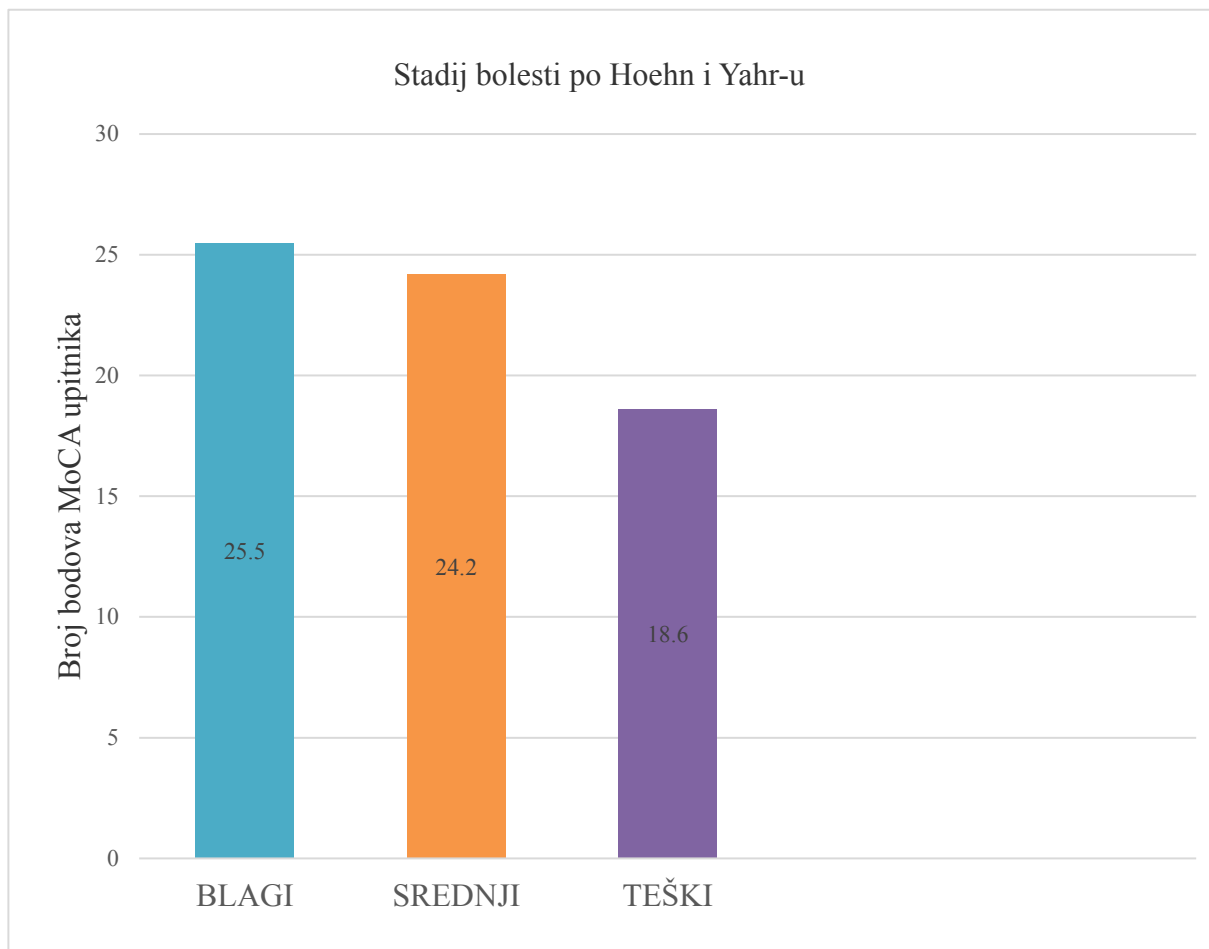




Slika 6. Linearna korelacijska analiza UPDRS III ljestvice i vizuospacijalne/izvršne domene.

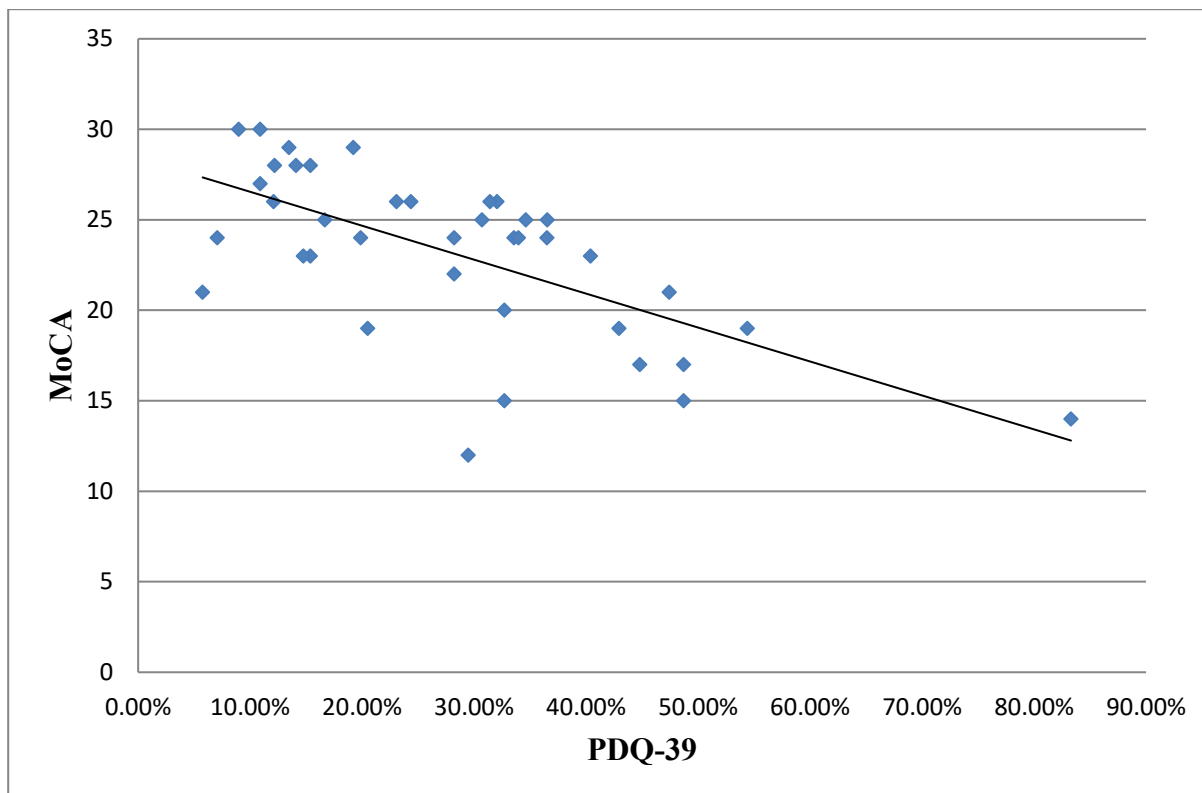
Od ukupnog broja bolesnika s PB-om njih: 21 (54%) imalo je blagi stadij, 6 (15%) imalo je srednji stadij, a 12 (31%) imalo je teški stadij bolesti prema Hoehn i Yahru-u.

U blagom stadiju bolesti prosječan rezultat MoCA upitnika iznosio je  $25,5 \pm 3,1$ , u srednjem stadiju  $24,2 \pm 2,8$ , a u teškom stadiju bolesti  $18,6 \pm 4,2$  (Slika 7.).



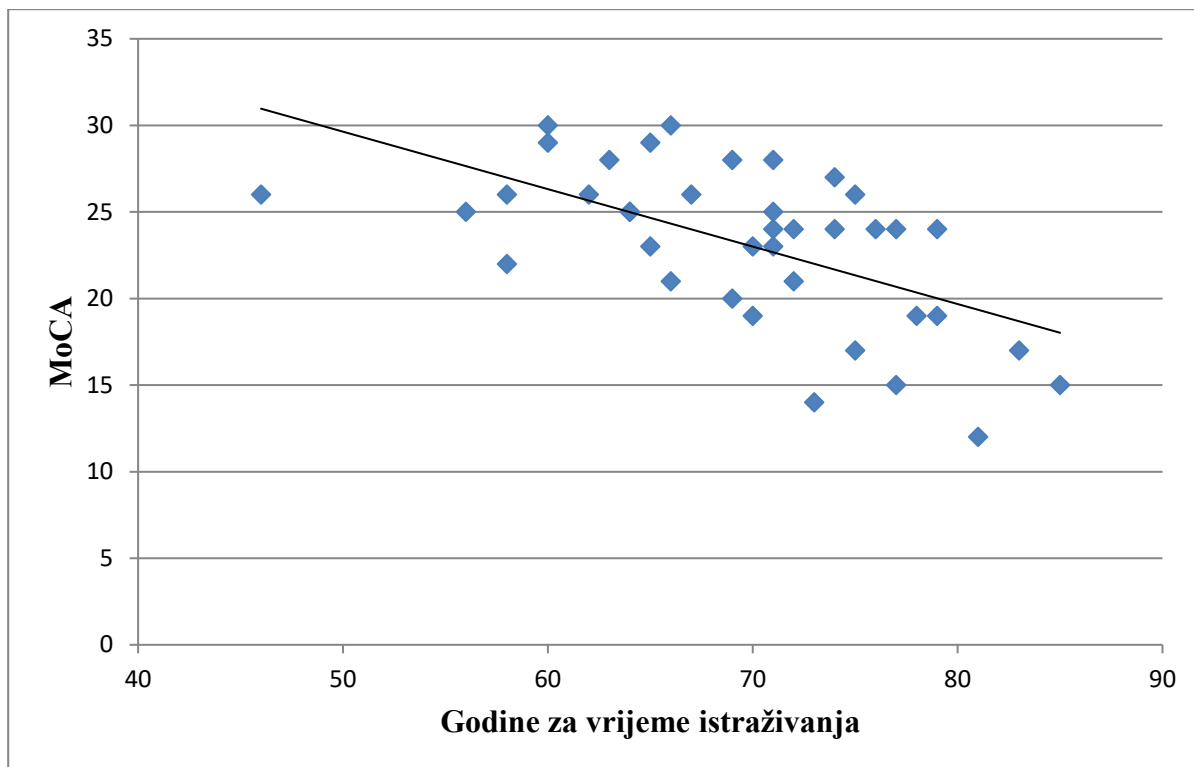
Slika 7. Prosječni rezultat MoCA upitnika prema stadiju bolesti

Obzirom na utjecaj kognitivnog funkcioniranja na kvalitetu života bolesnika s PB-om usporedili smo rezultat MoCA upitnika s rezultatima PDQ-39 upitnika. Prosječan rezultat PDQ-39 upitnika iznosio je  $28,1 \pm 15,9$ . Našli smo statistički značajnu povezanost ova dva upitnika (Pearsonov koeficijent  $r=-0,653$ ;  $p<0,001$ ) (Slika 8.).



Slika 8. Linearna korelacijska analiza PDQ-39 i MoCA upitnika.

Životna dob za vrijeme istraživanja negativno je korelirala s uspješnosti na MoCA upitniku. Metodom linearne korelacije dobiven je Pearsonov koeficijent korelacije starost-rezultat MoCA upitnika ( $r=-0,589$ ) (Slika 9.).



Slika 9. Linearna korelacijska analiza dobi pri istraživanju i uspješnosti na MoCA testu.

## **5. RASPRAVA**

Kognitivna disfunkcija česta je komplikacija PB-a u rasponu od blagog kognitivnog poremećaja do naznačene demencije. Jako je važno prepoznati subjektivne smetnje ili blagi kognitivni poremećaj PB-a jer predviđa kognitivni pad bolesnika uključujući i razvoj demencije i pogoršanje kvalitete života. S obzirom na visoku učestalost blagog kognitivnog poremećaja i njegovu povezanost s budućim razvojem demencije, pacijentima s PB-om važno je i u ranom stadiju bolesti provjeravati kognitivne sposobnosti. Naime, demencija je veliki javnozdravstveni problem te se javlja i u nemalog broja pacijenata s PB-om. S tom idejom krenuli smo u izradu istraživanja kojem su glavni ciljevi bili prikazati učestalost kognitivne disfunkcije, utjecaj raznih čimbenika kao što su duljina trajanja bolesti, dob, stadij bolesti na kognitivni status itd.

U našem istraživanju prema rezultatima MoCA upitnika blagi kognitivni poremećaj ima 16 od 39 (41 %) ispitanika. Razne studije također pokazuju visoku učestalost blagog kognitivnog poremećaja: 24% (34), 30 % (35,36), 38% (25). Zabilježili smo i nešto manju prevalenciju demencije (26%), što se slaže sa sistemskim pregledom 12 studija gdje je zabilježena prevalencija demencije u bolesnika s PB-om u rasponu 24% - 31% (37). U svom istraživanju Sinanović i sur. dobili su podatke kako se prevalencija demencije kod oboljelih od PB-a kreće u prosjeku i do 40% (15).

Analiza ostvarenih rezultata MoCA upitnika pokazala je nejednoliku raspodjelu bodova ( $p=0,032$ ) među ispitanicima. Kao što sam već prethodno spomenula, postoji širok raspon rezultata od 12 do 30 bodova, gdje su 2 ispitanika postigla maksimalan rezultat, a nitko nije ostvario rezultat manji od 12 bodova. Vitor i sur. su u svom istraživanju također prikazali širok raspon ostvarenih bodova MoCA upitnika (8-30), međutim kod njih je zabilježena normalna raspodjela bodova ( $p=0,101$ ) (38).

Još se od davnina raspravlja o kognitivnim razlikama između spolova, stoga ne iznenađuje činjenica kako je spol jedna od kontroliranih varijabli u istraživanjima kognicije. Naime, prema rezultatima našeg istraživanja kognitivna disfunkcija u PB-u učestalija je kod ženskih ispitanika kojih je bilo 15 (58%), naprema muških 11 (42%). Mnoge studije pokazuju kako je rizik od Alzheimerove demencije znatno veći u žena nego u muškaraca pa je zbog toga bilo pretpostaviti da je kognitivna disfunkcija učestalija kod žena (39). Međutim, neka istraživanja pak navode muški spol kao rizični čimbenik kognitivnog pada (40). Iako je kognitivna disfunkcija češća kod ženskih ispitanika, nije bilo statistički značajne razlike u kognitivnim sposobnostima između muških i ženskih ispitanika ( $p=0,07$ ). Međutim, postojala

je statistički značajna razlika u uspješnosti rješavanja pojedinih domena MoCA upitnika. Kod domene vizuospacijalne/izvršne sposobnosti dokazali smo statistički značajnu razliku rezultata između spolova ( $p=0,038$ ). Također, i u prijašnjim istraživanjima znanstvenici su istraživali razlike u kognitivnim sposobnostima između spolova. Rezultat koji su dobili za domenu vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti bila je statistički značajna ( $p=0,005$ ). Za razliku od našeg istraživanja dokazali su i razliku rezultata u domeni imenovanja ( $p=0,019$ ) i apstraktnog mišljenja ( $p=0,002$ ) (41). Sukladno tim rezultatima, Riedel i suradnici utvrdili su kako žene s PB-om za razliku od muškarca postižu značajno lošije rezultate tijekom testa crtanja sata, instrumenta koji nam pomaže za praćenje vizuo-konstruktivnih i izvršno/prostornih sposobnosti (42). Ove bi se razlike mogle objasniti činjenicom kako muškarci koriste specijalni, perceptivni pristup rješavanja zadatka, bolje se orijentiraju u prostoru, dok su žene bolje u verbalnim sposobnostima.

Daljnjom analizom podataka, dokazali smo kako s porastom životne dobi bolesnika s PB-om dolazi do progresije kognitivnog deficita, dok duljina trajanja bolesti značajno ne utječe na kognitivnu sposobnost oboljelih. U skladu s našim rezultatima, u studiji objavljenoj 2018. godine došlo se do saznanja kako je rizični čimbenik kognitivnog oštećenja uz ostale čimbenike i starija dob pacijenta (43). Slične rezultate pokazala je i studija od 100 bolesnika s PB-om koja navodi kako s porastom životne dobi, progresijom motoričkih simptoma i stadija bolesti dolazi do slabljenja kognitivnih sposobnosti bolesnika s PB-om (44). Međutim, istraživanje kognitivne disfunkcije u brazilskih pacijenata pokazalo je suprotne rezultate našim i dokazala povezanost duljine trajanja bolesti s kognitivnim padom, ali nije dokazala povezanost životne dobi s progresijom kognitivnog deficita (38). Razliku u rezultatima možemo objasniti manjim uzorkom ispitanika u našem istraživanju u usporedbi s prethodno navedenim te različitim kulturološkim značajkama proučavanih populacija.

Ispitivane kognitivne sposobnosti bile su: vizuospacijalne/izvršne, imenovanje, pamćenje, pažnja, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentacija. Jedni od najbolje proučenih deficita svakako su deficit vizualnoprostorne percepcije, nemogućnost planiranja, organiziranja i usredotočenosti na cilj čiji je pad dokazan upravo rezultatima ovog istraživanja. Usporedbom rezultata dvije skupine ispitanika ( $MoCA < 26$  i  $MoCA \geq 26$ ) dokazali smo statistički značajnu razliku rezultata u domenama vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti ( $p < 0,001$ ), pažnje ( $p=0,003$ ), jezika ( $p=0,002$ ), apstraktnog mišljenja ( $p=0,034$ ) i odgođenog prisjećanja ( $p=0,014$ ). Međutim, nismo dokazali razliku rezultata MoCA upitnika u domeni imenovanja ( $p=0,568$ ) i orijentacije ( $p=0,342$ ). Slične rezultate ističu i druga istraživanja koja

su prikazala kako se kognitivna disfunkcija može očitovati u jednoj ili više domena MoCA upitnika (44). Istraživanje provedeno 2012. godine u San Diegu na 221-om ispitaniku pokazalo je kako je MoCA test osjetljiv u otkrivanju kognitivne disfunkcije i kako su baš vizuospacijalne sposobnosti, jezik i memorija najviše pogođene domene (30). I druge studije također su pokazale slične rezultate kognitivnih sposobnosti ispitanika s PB-om (43). Dakle, ovi rezultati naglašavaju važnost pažljive procjene kognitivnog statusa s jednostavnim, ali osjetljivim upitnikom čak i u najranijoj fazi bolesti, zbog visoke prevalencije kognitivnog oštećenja u trenutku postavljanja dijagnoze PB-a temeljem kardinalnih motoričkih simptoma.

Polazeći od pretpostavke kako kognitivna funkcija bolesnika s PB-om slabi s progresijom motoričkih simptoma, istražili smo i dokazali statistički značajnu povezanost kognitivnih sposobnosti s ukupnim UPDRS zbrojem i rezultatom pojedinih dijelova ove ljestvice (UPDRS II, UPDRS III). U studiji objavljenoj 2018. godine rezultati pokazuju kako progresijom motoričkih simptoma PB-a, osim simptoma tremora, dolazi do slabljenja kognitivnih funkcija bolesnika (43). Obzirom na utjecaj motoričkih sposobnosti na domenu vizuospacijalnih/izvršnih funkcija usporedili smo rezultate UPDRS III ljestvice i ove domene. Usporedbom ovih upitnika dokazana je statistička povezanost rezultata (Pearsonov koeficijent korelacije  $r=-0,66$ ,  $p<0,001$ ). Slične rezultate dobila je i studija Murakamia i suradnika gdje posebno naglašavaju povezanost vizuospacijalne domene s posturalnom nestabilnošću (45). Navedeni rezultati mogu se objasniti zajedničkom patofiziologijom motornog i kognitivnog oštećenja u PB-u.

Polazeći od spoznaje da s progresijom motoričkih simptoma slabi i kognitivna funkcija oboljelih, željeli smo istražiti postoji li veza između kognitivnog deficita i duljine terapije levodopom. I našli smo kako pacijenti bez kognitivne disfunkcije značajno kraće koriste terapiju levodopom od pacijenata s kognitivnim oštećenjem.

Kognitivna disfunkcija prisutna je u ranom početku bolesti kao blagi kognitivni poremećaj, tj. predstadij u razvoju demencije. Prema tome istražili smo povezanost kognitivnog funkcioniranja sa stadijem bolesti. Ustanovili smo povezanost ukupnog rezultata MoCA upitnika sa stadijem bolesti po Hoehn i Yahr-u ( $p<0,001$ ) što je u skladu s brojnim drugim provedenim istraživanjima (31,45). Rezultati nam pokazuju povezanost stadija bolesti s lošije ostvarenim rezultatima MoCA upitnika. Naime, bolesnici teškog stadija bolesti ostvarili su značajno lošije rezultate MoCA upitnika od bolesnika srednjeg stadija bolesti ( $p=0,009$ ). Prosječna dob bolesnika teškog stadija bolesti (75,1 godina) veća je od dobi ispitanika srednjeg



stadija (68,2 godine) i blagog stadija (66,6 godina) bolesti. Time smo i u našem istraživanju dokazali vezu između životne dobi i progresije kognitivnog deficita, a što su pokazala i druga istraživanja (31).

Kognitivna disfunkcija kao nemotorički simptom PB-a značajno utječe i na kvalitetu života oboljelih. Koncept kvalitete života zapravo procjenjuje pacijentovo samopoimanje životnog zadovoljstva i može se smatrati posljedičnom mjerom ukupnog utjecaja koju bolest može imati na pacijentov život. Za prikaz kvalitete života oboljelih koristili smo PDQ-39 upitnik. Srednja vrijednost ukupnog rezultata PDQ-39 upitnika za sve ispitanike iznosi  $28,1 \pm 15,9$ . Takav se rezultat može objasniti većim brojem ispitanika u blagom stadiju bolesti u usporedbi s brojem ispitanika u teškom stadiju bolesti. Usporedbom rezultata MoCA upitnika i rezultata PDQ-39 upitnika dokazali smo značajnu povezanost ( $p < 0,001$ ) kognitivnih sposobnosti s kvalitetom života oboljelih. Naši rezultati su u skladu s rezultatima istraživanja Olchike i suradnika (32) koji govore o značajnoj korelaciji kvalitete života s testovima kognitivne procjene. Pojedinci s boljom kvalitetom života ostvaruju bolje rezultate na testovima ispitivanja kognitivnih sposobnosti. I druge studije bavile su se sličnom problematikom o povezanosti rezultata raznih testova kognitivne procjene na utjecaj kvalitete života oboljelih (46) i došle do istih zaključaka.

MoCA upitnik pokazao se kao jako osjetljiv test za detekciju kognitivne disfunkcije u ranim stadijima bolesti. Kognitivne smetnje i sve češća učestalost demencije značajan su čimbenik u progresiji PB-a. Kognitivna disfunkcija, osim što utječe na prognozu bolesti i uspješnost terapije, važan je čimbenik u svakodnevnom životu bolesnika i izvršavanju svakodnevnih zadataka, uključujući uzimanje propisane terapije. Rano otkrivanje, praćenje i liječenje kognitivnih smetnji kod bolesnika s PB-om trebalo bi provesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi što bi moglo rezultirati boljim ishodom liječenja.

Nedostatak našeg istraživanja je relativno malen broj ispitanika ( $n=39$ ) te činjenica kako smo u studiju uključili samo ispitanike koji se liječe u KBC-u Split. Vrijednost ovog provedenog istraživanja svakako je raznolikost bolesnika u pogledu stadija bolesti, dobi, duljine trajanja bolesti, simptoma itd. Provedeno istraživanje utemeljeno je na novijim saznanjima o PB-u te su korišteni specifični upitnici. Rezultati ovog istraživanja mogli bi poslužiti kao temelj za dalji rad s bolesnicima s PB-om u našoj sredini.

## **6. ZAKLJUČCI**

Iz rezultata ovog istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Između muškaraca i žena, oboljelih od PB-a, nema razlike u kognitivnom funkcioniranju, ali postoji razlika u domeni vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti u korist muškaraca.
2. S porastom životne dobi bolesnika s PB-om dolazi do progresije kognitivnog deficita.
3. Vizuospacijalne/izvršne sposobnosti, pažnja, jezik, apstraktno mišljenje i odgođeno prisjećanje su najčešće pogođene kognitivne domene u bolesnika s PB-om.
4. Progresijom motornih simptoma bolesti i s godinama korištenja levodope opada kognitivna sposobnost oboljelih.
5. Kognitivna funkcija bolesnika s PB-om slabi progresijom stadija bolesti. Bolesnici teškog stadija bolesti po Hoehn i Yahr-u imaju lošiju kognitivnu sposobnost od bolesnika blažih stadija.
6. Kognitivna disfunkcija utječe na kvalitetu života oboljelih.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V i sur, ur. Neurologija za medicinare. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 272-83.
2. Kapoor S, Bourdouis A, Mambu L, Barua J. Effective management of lower urinary tract dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Int J Urol.* 2013;20:79-84.
3. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2011;1(1):1-16.
4. Barac B, i sur. Neurologija. 2. izdanje. Zagreb: Naprijed; 1992.
5. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin.* 2015;33(1):39-56.
6. Massano J. Parkinson's disease: a clinical update. *Acta Med Port.* 2011;24:827-34.
7. Svjetski dan Parkinsonove bolesti (Internet). Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdrastvo; 2018 (citirano 01.07.2018). Dostupno na: <https://www.hjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/>.
8. Perić M, Telarović S. Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti. *Neurol Croat.* 2012;61:1-2.
9. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a008870.
10. Sauerbier A, Qamar MA, Rajah T, Chaudhuri KR. New concepts in the pathogenesis and presentation of the Parkinson's disease. *Clin Med.* 2016;16(4):365-70.
11. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis V. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Neuroanat.* 2015;9:91.
12. Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord.* 2002;17:28-40.
13. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(11):6469-73.
14. Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE.  $\alpha$ -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;73:155-69.
15. Sinanović O, Hudić J, Zukić S, Kapidžić A, Zonić L, Vidović M. Depression and dementia in Parkinson's disease. *Acta Clin Croat.* 2015;54(1):73-6.
16. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.

17. Wolters E, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm.* 2006;70:309-19.
18. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson Disease. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016; 22(4):1047-63.
19. Relja M. Parkinsonova bolest - etiologija, dijagnostika i liječenje. *Medix.* 2004;52:107-8.
20. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, i sur. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-81.
21. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, i sur. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010; 25(7):838-45.
22. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
23. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, i sur. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013;260:2701-14.
24. Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review. *Rev Neurol.* 2014;59(12):555-69.
25. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 2015;0:1-9.
26. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, i sur. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27(3):349-56.
27. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 2015;0:1-9.
28. Park HE, Park IS, Oh YS, Yang DW, Lee KS, Choi HS, i sur. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. *J Neurol Sci.* 2015;353:44-8.
29. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJG, Barker RA. Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs.* 2006;20:477-505.
30. Lessig S, Nie D, XU R, Corey-Bloom J. Changes on Brief Cognitive Instruments Over Time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(9):1125-8.

31. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal Cognitive Assessment as a Screening tool for Cognitive Impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(7):1043-5.
32. Olchik MR, Ayres A, Ghisi M, Schuh AFS, Rieder CR. The impact of cognitive performance on quality of life in individuals with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):303-9.
33. Gottipati G, Karlsson MO, Plan EL. Modeling a Composite Score in Parkinson's Disease Using Item Response Theory. *AAPS J.* 2017;19(3):837-45.
34. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65:1239-45.
35. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. *Brain.* 2004;127(Pt):550-60.
36. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol.* 2009;16(12):1278-84.
37. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A Systematic Review of Prevalence Studies of Dementia in Parkinson's Disease. *Movt Disord.* 2005;20(10):1255-63.
38. Tumas V, Borges V, Ballalai-Ferraz H, Zabetian CP, Mata IF, Brito MMC, i sur. Some aspects of the validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for evaluating cognitive impairment in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):333-8.
39. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:1356-64.
40. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:371-8.
41. Gao L, Nie K, Tang H, Wang L, Zhao J, Gan R, i sur. Sex differences in cognition among Chinese people with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):488-92.
42. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, i sur. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008;255:255-64.
43. Keener AM, Paul KC, Folle A, Bronstein JM, Ritz B. Cognitive Impairment and Mortality in a Population-Based Parkinson's Disease Cohort. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(2):353-62.

44. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, i sur. Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *JAGS*. 2009;57:304-8.
45. Murakami H, Owan Y, Mori Y, Fujita K, Futamura A, Sugimoto A, i sur. Correlation between motor and cognitive functions in the progressive course of Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci*. 2013;1:172-6.
46. Jones JD, Hass C, Mangal P, Lafo J, Okun MS, Bowers D. The Cognition and Emotional Well-being indices of the Parkinson's disease questionnaire-39: What do they really measure? *Parkinsons Relat Disord*. 2014;20(11):1236-41.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je prikazati učestalost kognitivne disfunkcije u bolesnika oboljelih od PB-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji, ispitati utjecaj raznih čimbenika na kognitivni status te njegov utjecaj na kvalitetu života oboljelih od PB-a.

**Ispitanici i metode:** Ovo opisno presječno istraživanje provedeno je u Klinici za neurologiju KBC Split. U ispitivanje je uključeno 39 pacijenata s PB-om. Podatci su prikupljeni u vremenu od listopada 2017. do svibnja 2018. godine. Ispitivanje smo započeli uvidom u medicinsku dokumentaciju gdje smo prikupili demografske i kliničke podatke o bolesnicima. Ispitanici su potom pregledani te anketirani uz pomoć za PB specifičnih upitnika: MoCA, Hoehn i Yahr skale, UPDRS, PDQ-39, skala dnevnih aktivnosti po Schwab i England-u. U statističkoj obradi podataka koristili smo Mann-Whitney U test, Shapiro-Wilk test i Pearsonov koeficijent korelacije.

**Rezultati:** Od ukupnog broja pacijenata koji su učestvovali u istraživanju većina je na MoCA testu ostvarila rezultat manji od 26 bodova (66,67%), što ukazuje na blagi kognitivni poremećaj i/ili demenciju. Između muškaraca i žena nismo ustanovili statistički značajnu razliku u rezultatima MoCA upitnika. Životna dob se pokazala kao rizični faktor za razvoj kognitivne disfunkcije, dok to nismo dokazali za duljinu trajanja bolesti. Našli smo statistički značajnu razliku rezultata u domenama vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti, pažnje, jezika, apstraktnog mišljenja i odgođenog prisjećanja kod bolesnika s kognitivnom disfunkcijom ( $MoCA < 26$ ) u usporedbi s pacijentima s normalnom kognicijom. Ustanovili smo povezanost rezultata MoCA upitnika sa stadijem bolesti po Hoehn i Yahr-u. Bolesnici teškog stadija bolesti ostvarili su najlošije rezultate. Ustanovili smo i povezanost rezultata MoCA upitnika s UPDRS ljestvicom. Progresijom motoričkih simptoma bolesti i posljedično duljim korištenjem levodope opada kognitivna sposobnost bolesnika s PB-om. Ustanovili smo i značajnu korelaciju kvalitete života s testovima kognitivne procjene.

**Zaključak:** Kognitivna disfunkcija u rasponu od blagog kognitivnog poremećaja do demencije je učestali simptom oboljelih od PB-a. Najčešće su zahvaćene domene vizuospacijalnih/izvršnih sposobnosti, pažnje, jezika, apstraktnog mišljenja i odgođenog prisjećanja. S porastom životne dobi bolesnika s PB-om dolazi do progresije kognitivnog deficita, dok utjecaj spola i duljina trajanja bolesti nije dokazana. Bolesnici teškog stadija bolesti ostvarili su najlošije rezultate na MoCA upitniku. Kognitivne funkcije znatno utječu na kvalitetu života oboljelih.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Prevalence of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease in Split-Dalmatia County.

**Objectives:** The aim of this study was to review the prevalence of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (PD) in Split-Dalmatia County, to investigate effects of other variables on the cognitive status and its impact on the patients' quality of life.

**Subjects and methods:** This descriptive cross-sectional study was conducted at the Department of Neurology. The study included 39 patients suffering from PD. The data was collected in the period from October 2017, ending in May 2018. We started the examination with an insight into the medical documentation where the demographic and medical information about our subjects were collected. Subjects were then examined and asked to fill out PD specific questionnaires: MoCA, Hoehn and Yahr scale, UPDRS, PDQ-39, daily activity scales by Schwab and England. In order to analyze the given variables we used Mann-Whitney U test, Shapiro-Wilk test, and the Pearson coefficient of correlation.

**Results:** Most of the patients who participated in the research scored less than 26 points on the MoCA questionnaire, which indicates a mild cognitive impairment and/or dementia. There hasn't been found a statistically significant difference among men and women in the results of the MoCA questionnaire. Age has proven to be a risk factor for the development of cognitive dysfunctions. The duration of the disease did not affect the cognition test results. The MoCA questionnaire domains of visuospatial/executive abilities, attention, language, abstract thinking, and delayed recall showed statistically significant difference in outcome between patients with cognitive impairment (MoCA<26) and with normal cognition. A connection was established between results of the MoCA questionnaire and the stage of disease by Hoehn and Yahr. Patients in the severe stage of disease achieved the worst results. A correlation was also established between the MoCA questionnaire results and the UPDRS scale that tracks the development of the disease symptoms. As a result of the progression of motor symptoms of the disease and a consequently higher average of the use of levodopa, the cognitive ability of patients with PD is in decline. A correlation was also found between the quality of life and cognitive assessment tests. Individuals with a better quality of life performed better results on cognitive assessment tests.

**Conclusions:** Cognitive dysfunction in the range of mild cognitive impairment to dementia is common symptom of PD patients. A common symptoms in PD patients are cognitive deficit, specifically in the domains of the visuospatial/executive abilities, attention,

language, abstract thinking and delayed recall. The age of patient during the diagnosis of the disease and at the time of the survey has a negative impact on cognitive abilities, whereas sex and length of the disease do not affect cognitive abilities. Patients in the severe stage of disease achieved the worst results on the MoCA questionnaire. Cognitive functions affect the patient's quality of life to a great extent.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

IME I PREZIME: Katarina Tomasović

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 26. studenog 1993. godine, Imotski, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Blajburška 31, 21260 Imotski, Hrvatska

TELEFON: +385998633507

E-ADRESA: katarina\_tomasovic@outlook.com

## **OBRAZOVANJE**

2000. – 2008. Osnovna škola “Stjepan Radić“, Imotski, Republika Hrvatska

2008. – 2012. Prirodoslovna matematička gimnazija dr. Mate Ujevića, Imotski, Republika Hrvatska

2012. Upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine, Republika Hrvatska

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom