

# Učestalost "wearing off" fenomena u pacijenata s Parkinsonovom bolešću u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

**Morović, Paula**

**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:171:345190>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-09**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Morović**

**UČESTALOST "WEARING OFF" FENOMENA U PACIJENATA S  
PARKINSONOVOM BOLESTI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

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

**U Splitu, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Morović**

**UČESTALOST "WEARING OFF" FENOMENA U PACIJENATA S  
PARKINSONOVOM BOLESTI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

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

**U Splitu, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Parkinsonova bolest .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	4
1.1.2. Etiologija .....	4
1.1.3. Patofiziologija .....	5
1.1.4. Patologija .....	7
1.1.5. Klinička slika .....	10
1.1.6. Dijagnoza .....	11
1.1.7. Liječenje .....	13
1.1.8. Komplikacije inducirane liječenjem levodopom i dopaminskim agonistima ....	15
1.1.9. Fenomen Wearing off-a .....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3. METODE I ISPITANICI .....	20
3.1. Ispitanici .....	21
3.2. Organizacija studije .....	21
3.3. Mjesto istraživanja .....	21
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	21
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA .....	36
6. ZAKLJUČCI .....	41
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	43
8. SAŽETAK .....	47
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	53

*Zahvaljujem svojim bližnjima na velikoj podršci i ljubavi, koju mi pružaju.*

*Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Gordanu Džamonji na savjetima, na uloženom vremenu i trudu, kao i svim profesorima na prenesenom znanju kroz ovih šest, katkad teških, ali lijepih godina.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je idiopatska kronična sporo progresivna neurodegenerativna bolest koja uz svoje klasične motoričke fenomene ima i one nemotoričke prirode.

Prvi opisi PB-a nalaze se već u drevnim indijskim i kineskim tekstovima, koji datiraju još u doba 1000 godina pr. Kr. Ipak, prvi jasan medicinski dokument o PB napisao je 1817. godine James Parkinson, po kojemu je bolest i dobila ime. On je u svom radu naziva drhtajućom paralizom (engl. *shaking palsy*), ističući tako dva najzamjetnija simptoma bolesti: tremor i ono što je on vjerovao da je paraliza ili slabost mišića, a radi se zapravo o bradikinezi ili sporosti pokreta, koja daje privid da pacijent ima slabost mišića. Naziv Parkinsonova bolest prvi je upotrijebio Charcot 50 godina kasnije, primijetivši da je bolest puno više od tremora, a paraliza ili slabost mišića zapravo usporenost pokreta, a ne paraliza (1).

U osnovi bolesti motorički su fenomeni sažeti u kratici TRAP, koja označava tremor u mirovanju, rigidnost, akineziju ili bradikineziju te posturalnu nestabilnost. Svi ti simptomi definiraju sindrom parkinsonizma (2).

Parkinsonizam je širi pojam od PB-a te ga može uzrokovati niz drugih stanja neurodegenerativne ili druge etiologije. Ipak, PB je najčešći uzrok. Neki neneurodegenerativni uzroci su lijekovima induciran parkinsonizam, moždani udar u području bazalnih ganglija ili frontalnog režnja te normotenzivni hidrocefalus koji uzrokuje parkinsonizam donjih dijelova tijela. Neka stanja koja oponašaju parkinsonizam su esencijalni tremor i psihogeni parkinsonizam. Neke neurodegenerativne bolesti koje također uzrokuju parkinsonizam su progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija te multipla sistemna atrofija (2).

Nemotorički fenomeni, često prisutni u PB-u, su autonomna disfunkcija, smetnje spavanja, kognitivni poremećaji, poremećaji raspoloženja, bol i senzoričke smetnje. Ovi fenomeni prisutni su u kliničkom stadiju bolesti kod velikog broja pacijenata, a mogu se primijetiti i godinama prije kliničke manifestacije bolesti motoričkim simptomima. Upravo zato im se sve veći značaj pripisuje u mogućoj dijagnostici PB-a već u prodromalnom ili predkliničkom stadiju (3).

Zlatni standard u postavljanju dijagnoze za sada je kliničkopatološki. Radi se o patološkoj potvrdi prisutnosti Lewyjevih tjelešaca, odnosno depozita  $\alpha$ -sinukleina, na obdukciji

osobe za koju se vjerovalo da je za života imala kliničke kriterije za PB te degeneraciji *pars compacta* supstancije nigre (4).

S napretkom znanosti mijenjaju se i dotadašnja saznanja o nekim bolestima. Ponekad znanost toliko napreduje da je potrebno preispitati ono za što se mislilo da je kriterij za dijagnozu neke bolesti. Upravo to se dogodilo kod PB-a. Brojna otkrića doprinijela su tome da se promijeni shvaćanje PB-a te dovede u pitanje zlatni standard za njenu konačnu dijagnozu (4).

Trenutna kliničko patološka dijagnoza upitna je zbog više razloga, a najviše joj se zamjera obdukcija, koja često nije dostupna, kao uvjet za konačnu dijagnozu bolesti (4).

Nova otkrića ukazuju nam također na postojanje ranog pretkliničkog ili prodromalnog stadija PB-a te na potrebu njegovog uključenja u definiciju PB-a (4).

Zbog velike varijabilnosti u kliničkoj prezentaciji PB-a otvara se pitanje postojanja različitih podtipova bolesti (4).

Upravo zbog ovakvih i mnogih drugih pitanja osnovana je od strane *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) radna skupina, koja bi ispitala vrijednost zlatnog standarda te eventualno ponudila alternativni zlatni standard za dijagnozu bolesti. Također ponudila bi novu sveobuhvatnu definiciju PB-a (4).

Napredak u razumijevanju bolesti dovodi i do novih terapijskih mogućnosti. Ipak zlatni standard ostaje liječenje levodopom. Pozitivan odgovor na terapiju levodopom jedan je od kriterija za postavljanje kliničke dijagnoze bolesti, a upravo to govori i o djelotvornosti takve terapije.

Povećanje doze lijeka, osim poboljšanja u funkcioniranju pacijenta, za sobom povlači i neke komplikacije terapije, kao što su ortostatska hipotenzija, poremećaji u spavanju te pojava diskinezija.

Jedan od prvih znakova potrebe za prilagodbom terapije pojava je fenomena *wearing off-a*, koji označava slabljenje, jenjavanje, učinka lijeka te pojavu simptoma bolesti, uglavnom neposredno prije slijedeće doze lijeka.



### 1.1.1. Epidemiologija

Parkinsonova bolest druga je po učestalosti od svih neurodegenerativnih bolesti, nakon Alzheimerove bolesti. Prevalencija bolesti u industrijaliziranim zemljama kreće se od 0.3% u općoj populaciji, 1.0% u populaciji ljudi starijih od 60 godina do 3% kod onih starijih od 80 godina. Viša životna dob najvažniji je rizični čimbenik za pojavu bolesti (3). Prevalencija PB-a čini se veća u Europi, Sjevernoj Americi i Južnoj Americi (prevalencija za sve uzraste: 66-1500 na 100 000, 111-329 na 100 000 i 31-470 na 100 000) u usporedbi s afričkim, azijskim i arapskim zemljama (prevalencija za sve uzraste: 10-43 na 100 000, 15-119 na 100 000 i 27-43 na 100 000) (5). Medijan dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana je 60 godina. Srednje trajanje bolesti od dijagnoze do smrti je 15 godina, s tim da pacijenti mogu živjeti i više desetljeća s dijagnozom PB-a. Prisutne su i razlike u učestalosti pojavljivanja bolesti prema spolu, a bolest je 1,5 do 2 puta češća u osoba muškog spola. Također prezentacija pa i tijek bolesti se razlikuje kod muškaraca i žena. Kod žena češći je lakši oblik bolesti karakteriziran izraženijim tremorom te je sporiji napredak motoričkih simptoma. Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da bi estrogen mogao imati neuroprotektivno djelovanje na strijatalne dopaminergičke neurone (6). Osim što je glavni rizični čimbenik za pojavu bolesti, dob pacijenta značajna je i u prognozi tijeka bolesti. Što su pacijenti mlađi pri dijagnosticiranju bolesti (20-40 godina), bolest je blaža sa sporijom progresijom. Također češće se prezentira tremorom, a takav oblik bolesti okarakteriziran je kao blaži s boljim kliničkim tijekom i odgovorom na terapiju. S druge strane PGID (engl. *postural-instability-gait-disorder*) oblik PB-a češći je u pacijenata s kasnom pojavom bolesti (>60 godina), brže progredira te je češće praćen demencijom (3).

### 1.1.2. Etiologija

Uzrok PB-a ostaje nepoznat, ali glavnim rizikom za razvoj bolesti više se ne smatraju okolišni čimbenici. Umjesto toga, čini se da PB proizlazi iz kompliciranog međudjelovanja genetskih i ekoloških čimbenika koji utječu na brojne temeljne stanične procese (5).

Pokazalo se da najsnažniju povezanost s kasnijom dijagnozom PB-a imaju osobe koje u obitelji imaju nekog s dijagnozom PB-a, oni koji u obitelji imaju nekog s dijagnozom tremora te osobe koje nemaju povijest pušenja. Svaki od tih čimbenika barem udvostručuje rizik za pojavu bolesti (7).

Pronađena je pozitivna značajna povezanost PB-a i povijesti anksioznosti ili depresije, izloženosti pesticidima, ozljeda glave, ruralne sredine, žive, beta-blokatora, zanimanja poljoprivrednika te pijenja vode iz bunara, a negativna značajna povezanost PB-a i pijenja kave, hipertenzije, nesteroidnih protuupalnih lijekova, blokatora kalcijevih kanala te alkohola (7,8). Također je pronađena negativna značajna povezanost između koncentracije urata u krvi i rizika PB-a, nalaz koji bi mogao biti izraženiji kod muškaraca (9).

Nije nađena povezanost PB-a i dijabetesa melitusa, raka, korištenja oralne kontracepcijske pilule, kirurške menopauze, hormonske nadomjesne terapije, statina, acetaminofena / paracetamola, aspirina, pijenja čaja, povijesti opće anestezije ili želučanog ulkusa (7).

Tijekom protekla dva desetljeća došlo je do velikih otkrića u području genetike PB-a. Do sada je identificirano 17 genskih lokusa povezanih s PB-om, od kojih je najmanje 7 uzročnika bolesti, uključujući alfa-sinuklein gen, leucin-bogatu ponavljajuću kinazu 2 (LRRK2), Parkin, PTEN-induciranu pretpostavljenu kinazu-1 (PINK1), DJ-1, ATPazu tipa 13A2 (ATP3A2) i glukocerebrozidazu. Mutacije ovih gena identificirane su kao uzrok oboljenja kod rijetkih obiteljskih oblika PB-a. Procjenjuje se da monogenetski oblik čini 5% svih slučajeva bolesti bilo u autosomno dominantnom ili autosomno recesivnom obliku nasljeđivanja. LRRK2 mutacije su najčešće i povezane su s 1% sporadičnih i 4% nasljednih slučajeva bolesti. LRRK2 mutacije dovode do dobroćudnog fenotipa bolesti u kojem prevladava tremor koji nalikuje sporadičnom obliku bolesti s asimetričnim parkinsonizmom i tremorom te smanjenim rizikom od olfaktorne i kognitivne disfunkcije. Mutacije u 4 gena (Parkin, DJ-1, PINK1 i ATP13A2) uzrokuju recesivno rano pojavljivanje parkinsonizma (dob početka bolesti <40 godina). Mutacije Parkina su drugi najčešći genetički uzrok bolesti i predstavljaju trećinu do polovice svih ranih početaka PB-a, dok su mutacije u ostala 3 gena rjeđe. Parkinov mutacijski fenotip ima spor i benigni tijek bolesti s dobrim odgovorom na dopaminergičke lijekove i spavanje (pacijenti bolje funkcioniraju ujutro) (3).

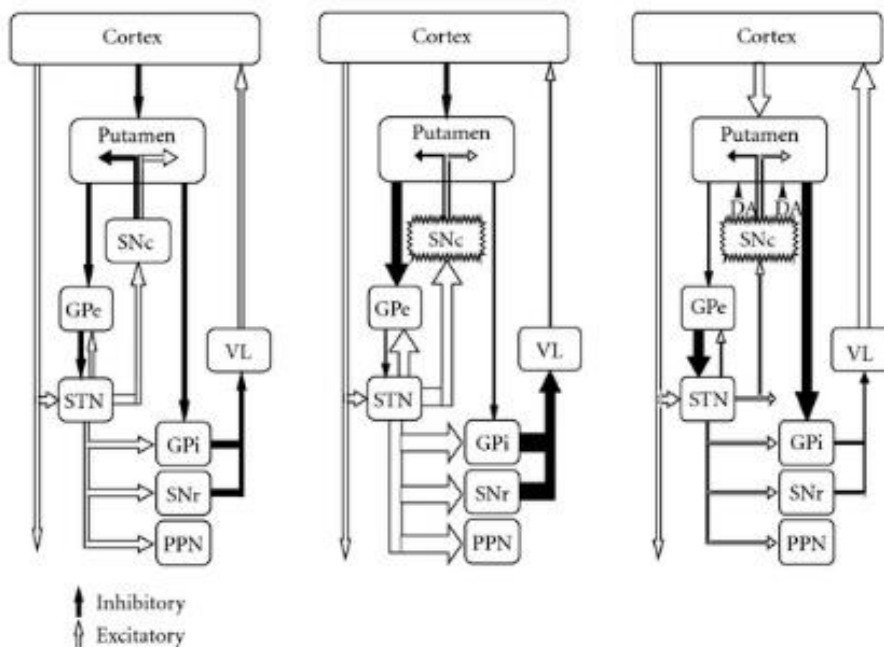
### **1.1.3. Patofiziologija**

Manjak dopamina centralni je problem u PB-u, ali ipak njegovom nadoknadom ne nestaju svi simptomi bolesti. To nam govori da ostali neurotransmiteri isto tako igraju važnu ulogu u patofiziologiji bolesti. Za noradrenalin se vjeruje da ima važnu ulogu u ortostatskoj hipotenziji, za acetilkolin u kognitivnoj disfunkciji, glutamat kod diskinezija, a serotonin u depresiji, anksioznosti i poremećajima spavanja (2).

Degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima povećava se gabaerگیčka aktivnost, a to uzokuje povećanu aktivnost u indirektnim putevima bazalnih ganglija. Točnije, *pars compacta* supstancije nigre ne odašilje nikakve podražajne impulse u *corpus striatum*. Putamen odašilje snažnije inhibicijske podražaje u vanjski dio globusa palidusa (GPe), nego u normalnom stanju. GPe dalje šalje manje intenzivne inhibicijske projekcije u subtalamičku jezgru (STN). Tako raste aktivnost subtalamičke jezgre koja odašilje vrlo snažne ekscitacijske podražaje u unutarnji dio globusa palidusa (GPi) i retikularni dio supstancije nigre (SNr), koji odašilju vrlo snažne inhibicijske podražaje te uzrokuju inhibiciju glutaminergičkih neurona ventrolateralne jezgre talamusa (VL). Talamus zato šalje slabe ekscitacijske podražaje u motorički korteks precentralne vijuge frontalnog režnja. Iz moždane kore se i dalje šire ekscitacijski impulsi u *corpus striatum*, subtalamičku jezgru, moždano deblo i kralježničnu moždinu, ali su manjeg intenziteta (10).

Osim degeneracije dopaminergičkih neurona važna je i ravnoteža dopamina i acetilkolina u strijatumu (10).

Širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima prikazano je na **Slici 1**.



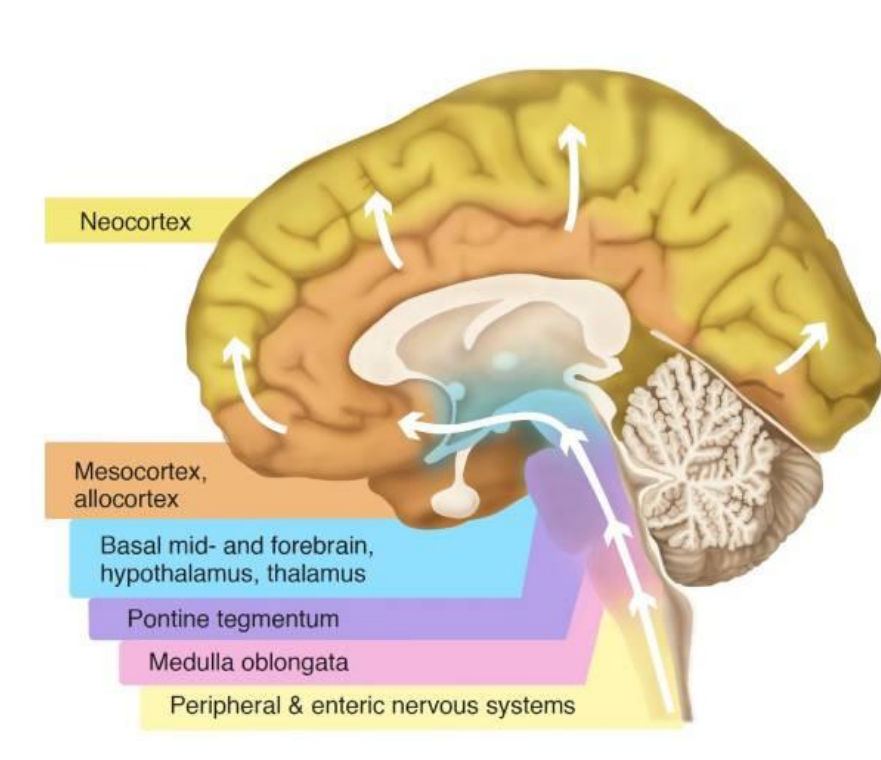
**Slika 1.** Širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima u normalnom stanju, u parkinsonizmu i kod diskinezija uzrokovanih levodopom (DIL) (preuzeto s: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2012/943159.fig.002.jpg>)

#### 1.1.4. Patologija

Glavni mehanizam nastanka bolesti je neurodegeneracija, posebice strijatalnih dopaminergičkih neurona. Ona je dokazana i korištenjem MPTP narkotičkog derivata, koji selektivno oštećuje supstanciju nigru i koristi se za indukciju bolesti kod životinjskih modela te se smatra zlatnim standardom za proučavanje PB-a u predkliničkim istraživanjima. (1) U vrijeme nastupa motoričkih simptoma bolesti u supstanciji nigri postoji gubitak od 30-70% neurona (11).

Glavni patološki nalaz u PB-u su depoziti  $\alpha$ -sinukleina u obliku citoplazmatskih inkluzija, koji se nazivaju Lewyjeva tjelešca. Još uvijek nije poznato kakva je njihova uloga, odnosno djeluju li neurotoksično ili pak neuroprotektivno sekvstrirajući toksične agregate  $\alpha$ -sinukleina (12).

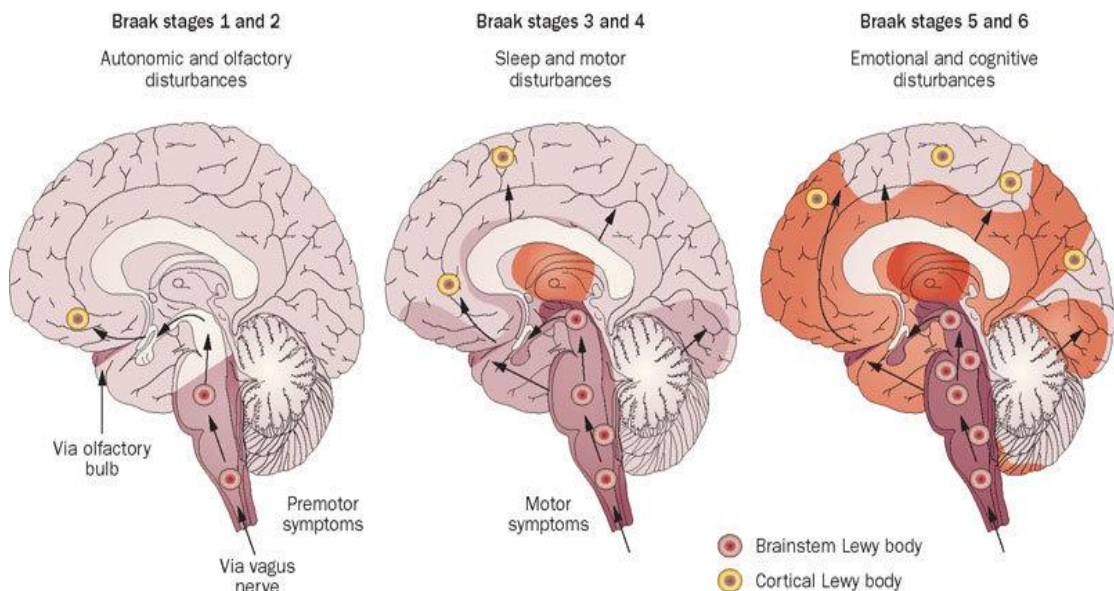
Braak i suradnici razvili su široko prihvaćeni model stupnjevito razvoja PB-a. (**Slika 2., Slika 3.**) Prema njima bolest počinje u kaudalnim djelovima živčanog sustava te napreduje rostralno. Početak bolesti prema njihovom modelu nalazi se u donjem dijelu produljene moždine, točnije u dorzalnoj motoričkoj jezgri vagusa (DMV), ali i u prednjim olfaktornim strukturama. Prema njihovoj teoriji ovdje se ne radi o slučajnom zahvaćanju raznih struktura živčanog sustava. Baš naprotiv, proces se širi točno određenim tipom živčanih stanica te ima specifičan slijed zahvaćanja prijemčivih jezgara. Živčana vlakna, koja su prijemčiva za ovaj proces imaju duge, tanke, nemijelinizirane ili slabo mijelinizirane aksone. Nakon dorzalne motoričke jezgre vagusa bolest se širi dalje medulom u coeruleus kompleks, raphe jezgru te gigantocelularnu retikularnu jezgru. Zatim prolazi tegmentumom ponsa i dolazi do mezencefalona gdje zahvaća supstanciju nigru i pedunkulopontinu jezgru tegmentuma. Dalje se proces širi kroz amigdalnu u prednjem mozgu i konačno dolazi do cerebralnog korteksa gdje zahvaća anteromedijalni temporalni korteks, cingulatni korteks i neokortikalne strukture (12).



**Slika 2.** Stadiji razvoja PB-a po Braak-u

(preuzeto s:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=3776210\\_2051-5960-1-2-1.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=3776210_2051-5960-1-2-1.jpg))



**Slika 3.** Stadiji razvoja PB-a po Braak-u

(preuzeto s: [https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-Braak-staging-in-Parkinsons-disease-According-to-this\\_fig11\\_319059671](https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-Braak-staging-in-Parkinsons-disease-According-to-this_fig11_319059671))

Pretpostavlja se da prije nego što zahvati središnji živčani sustav bolest postoji u enteričkom živčanom sustavu. Tu teoriju potvrđuju brojni nalazi Lewijevih tjelešaca uzduž enteričkog živčanog sustava, kako u tijeku bolesti tako i godinama prije nego dođe do klinički manifestne bolesti (13,14). Prema nekim teorijama uzročnik bolesti je neki vanjski patogen, koji kroz crijevo dobije pristup perifernom pa i središnjem živčanom sustavu. Pritom napreduje retrogradno putem preganglijskih živčanih vlakana, koji potječu od dorzalne motoričke jezgre vagusa (12).

Drugi mogući put ulaska patogena je nazalni. U prilog tome ide nalaz Lewijevih tjelešaca u prednjoj olfaktornoj jezgri te u projekcijskim neuronima koji primaju impulse iz olfaktornog epitela (15).

Vjeruje se da bi mehanizam nastanka PB-a i širenja patogena kroz živčani sustav mogao biti prionskog tipa. Ideja o PB-u kao prionskom poremećaju potječe iz nalaza Lewijevih tjelešaca u embrijskim dopaminergičkim neuronima koji su bili transplantirani u putamen pacijenata s dijagnozom PB-a (16,17). Takav mehanizam podrazumijeva preslagivanje nativnog proteina koji sadrži  $\alpha$ -uzvojnica u strukturi u oblik koji sadrži  $\beta$ -ploču u strukturi. Taj protein promijenjene strukture izaziva daljnje patološko preslagivanje drugih nativnih proteina. Ovakav oblik proteina putuje transsinaptički i izaziva progresivnu degeneraciju živčanog sustava (12).

Neke studije pridaju značaj i neuroinflamaciji koja bi mogla pospješiti prodor patogena u periferni i središnji živčani sustav. Karakteristične značajke neuroinflamacije uključuju aktiviranu mikrogliju, reaktivne astrocite unutar parenhima mozga i oslobađanje brojnih upalnih medijatora uključujući citokine, kemokine, PG, komplementarne kaskadne proteine, ROS i RNS. Poznato je da ovi čimbenici narušavaju krvno-moždanu barijeru i dopuštaju ulazak imunoloških stanica adaptivnog imunološkog sustava u CNS (18).

Pokazalo se da postoji povišenje proupalnih medijatora u striatumu i supstanciji nigri, uključujući TNF, IL $\beta$ , IL6, iOS i COX-2 (19).

Također postoje i tvrdnje koje se suprotstavljaju Braakovoj teoriji stupnjevito zahvaćanja živčanih struktura. Drugi izvori tvrde da bolest može nastati i na više mjesta istodobno te da osim kaudalno-rostralnog širenja, bolest može napredovati i u suprotnom smjeru. Takve tvrdnje proizlaze iz nalaza brojnih studija koje su izvijestile o prisutnosti inkluzija difuzno u mozgu, ali s očuvanjem medularnih jezgara, za koje Braak tvrdi da su početak bolesti (20, 21). Moguće je naime da kao što postoje individualne razlike u kliničkoj

prezentaciji bolesti, tako postoje i individualne razlike u napredovanju bolesti. Osim toga, Braak i suradnici su kao kriterij uključenja u istraživanje imali nalaz inkluzija u dorzalnoj motoričkoj jezgri vagusa te su onda promatrali širenje bolesti. Moguće je pritom da su proučili mehanizam nastanka bolesti u samo jednom podtipu PB-a (12).

### **1.1.5. Klinička slika**

Klasični motorički simptomi dominiraju kliničkom slikom PB-a, a uključuju bradikineziju ili sporost pokreta, mišićnu krutost ili rigidnost, tremor u mirovanju te posturalnu nestabilnost, a da bi se postavila dijagnoza parkinsonizma treba biti prisutna bar bradikinezija u kombinaciji s tremorom u mirovanju i/ili rigidnošću (22). Tremor u mirovanju može biti suptilan i uključivati samo palac te se najbolje opaža kada pacijent sjedi s rukama naslonjenim na natkoljenicama, a može biti i vrlo očit te uključivati cijelu ruku, nogu, usne i bradu. Rigidnost se može bolje osjetiti nego vidjeti, i to polaganom pasivnom rotacijom pacijentove ruke u zapešću ili laktu, pri čemu zamjećujemo moguću otpor. Akinezija ili bradikinezija se može opaziti kada pacijenta zamolimo da hoda. Tada možemo primjetiti smanjeno pomicanje ekstremiteta, koje obično započinje jednostrano te otežano započinjanje pokreta. Posturalna nestabilnost znači nemogućnost održavanja ravnoteže, a pacijent obično treba nečiju pomoć pri ustajanju i hodanju. Ona se uglavnom razvija u kasnijem stadiju bolesti, a ako je prisutna odmah u početku bolesti, to nam ukazuje na mogućnost alternativne dijagnoze i drugog uzroka parkinsonizma (2).

Još neke motoričke karakteristike PB-a su pogrbljeno držanje, lice kao maska, mikrografija, slinjenje, promjene u govoru kao što su hipofonija, zamuckivanje, monoton govor te festinacije tj. brzi mali koraci koji izgledaju kao da pacijent pada prema naprijed (2).

Najpoznatije stupnjevanje kliničke bolesti uveli su Hoehn i Yahr, 1967. godine. Prvi stupanj predstavlja unilateralnu bolest, dok stupnjevi od dva do pet predstavljaju bilateralnu bolest, s tim da pojava posturalne nestabilnosti označava početak trećeg stadija. (1)

Nemotorički znakovi PB-a prisutni su u svim stadijima bolesti, a posebno su značajni prije pojave motoričkih simptoma, kada nam služe kao markeri mogućeg nastupa kliničkog stadija bolesti. Etiologija nemotoričkih simptoma može biti sama bolest, ali i nuspojava raznih lijekova, koje koristimo u PB-u. Nemotorički simptomi češći u premotoričkom stadiju bolesti su: konstipacija, hiposmija, poremećaj ponašanja u REM fazi sna, depresija, pretjerana pospanost preko dana, erektilna disfunkcija, omaglica i bol. Posljednja dva simptoma

komplikiraju kliničku sliku u svim stadijima bolesti, a neki simptomi, kao demencija, autonomna disfunkcija te apatija, izraženiji su u uznapredovalom stadiju bolesti (23).

#### 1.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza PB-a je kliničko patološka. Kriterije za kliničku dijagnozu PB-a postavila je MDS udruga 2015. godine. Klinička dijagnoza se potvrđuje patološkim nalazom koji podrazumijeva neurodegeneraciju *pars compacta* supstancije nigre te nalaz depozita  $\alpha$ -sinukleina. U budućnosti bi se depoziti  $\alpha$ -sinukleina mogli dokazivati pouzdanim biomarkerima (4).

Iako su centar kliničke dijagnoze i dalje motorički simptomi, sve više značaja se pridaje nemotoričkim simptomima, koji su uvršteni u kriterije za postavljanje kliničke dijagnoze, ali i u zasebne kriterije za dijagnozu prodromalnog stadija (22).

Da bi se pacijenta razmatralo u okviru PB-a treba prvo biti siguran da je kod pacijenta prisutan parkinsonizam, čija je definicija opisana u odlomku o kliničkoj slici.

Nakon dokumentacije parkinsonizma, dijagnoza PB-a počiva na tri kategorije dijagnostičkih kriterija: apsolutni kriteriji isključenja (isključuju u potpunosti PB), *red flags*, tj. crvene zastave (trebaju biti u ravnoteži sa suportivnim kriterijima) te suportivni kriteriji (govore u prilog dijagnozi PB-a). Dijagnoza zatim može biti sigurna ili vjerojatna. Sigurna dijagnoza podrazumijeva odsutnost isključujućih kriterija, najmanje dva suportivna kriterija i odsutnost *red flags*. Vjerojatna dijagnoza podrazumijeva odsutnost isključujućih kriterija, ali prisutnost *red flags* se može tolerirati ako za svaki *red flag* kriterij postoji jedan suportivni kriterij. Ipak, prisutnost više od dva *red flag-a* se ne tolerira i dijagnoza PB-a nije moguća. Suportivni kriteriji uključuju: jasan i dramatičan pozitivan odgovor na dopaminergičku terapiju, prisutnost levodopom induciranih diskinezija, tremor nekog od ekstremiteta u mirovanju zabilježen tijekom trenutnog ili nekog od prošlih kliničkih pregleda, prisutnost olfaktorne disfunkcije ili simpatičke denervacije srca na MIBG scintigrafiji. Apsolutni isključujući kriteriji su: nedvojbene cerebelarne abnormalnosti kao što su ataksija ekstremiteta, cerebelarni hod te cerebelarne okulomotorne abnormalnosti, supranuklearna paraliza pogleda prema dolje, vjerojatna dijagnoza frontotemporalne demencije ili primarne progresivne afazije, simptomi parkinsonizma ograničeni na donje udove u trajanju dužem od 3 godine, lijekovima inducirani parkinsonizam, izostanak bilo kakvog odgovora na terapiju visokim dozama levodope, nedvojbeni kortikalni senzorički gubitak, normalan funkcionalni neuroimaging dopaminergičkog sustava i dokumentacija nekog drugog poremećaja, koji uzrokuje



parkinsonizam. U *red flags* spadaju: brza progresija bolesti s potrebom korištenja invalidskih kolica unutar 5 godina od dijagnoze, potpuni nedostatak progresije motoričkih simptoma bolesti u 5 godina, osim ako se stabilnost simptoma održava zahvaljujući terapiji, rana bulbarna disfunkcija, respiratorna disfunkcija u inspiriju, teška autonomna disfunkcija unutar prvih 5 godina, česti padovi u prve 3 godine, distonični anterokolis u prvih 10 godina, odsutnost svih nemotoričkih simptoma unatoč trajanju bolesti od 5 godina, neobjašnjivi problemi unutar piramidalnog trakta kao slabost i patološka hiperrefleksija te bilateralni simetrični parkinsonizam (22).

Kliničku dijagnozu PB-a podupiru neki dijagnostički postupci kao što je pozitronska emisijska tomografija (PET) fluorodopom, koja već u prodromalnoj fazi bolesti može pokazati smanjenu dopaminergičku aktivnost bazalnih ganglija. Osim toga, SPECT ili jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija s radionuklidom, koji se veže na presinaptički dopaminski transporter (engl. *DaT-SCAN*) pokazuje također rane promjene u bazalnim ganglijima te je koristan u razlikovanju Parkinsonove bolesti od esencijalnog tremora, u kojem je nalaz u potpunosti uredan (10).

MDS radna skupina za redefiniranje PB-a postavila je neke kriterije za dijagnozu prodromalnog stadija, a koji se za sada koriste samo u istraživačke svrhe. (tj. za uključivanje potencijalnih pacijenata u kliničke pokuse modificiranja tijeka bolesti.). Naime, u nedostatku pouzdanih biomarkera, ne možemo sa stopostotnom sigurnošću tvrditi da se osoba nalazi u prodromalnom stadiju PB-a. Ipak, moguće je sa visokom sigurnošću (>80%) postaviti dijagnozu vjerojatnog prodromalnog stadija. Za postavljanje dijagnoze vjerojatnog prodromalnog stadija služe nam dvije varijable: osnovna preliminarna vjerojatnost bolesti izražena u obliku postotka, a izračunata na temelju neovisnog rizika tj. pacijentove dobi te omjer vjerojatnosti tj. LR (engl. *likelihood ratio*) raznih rizičnih čimbenika te prodromalnih markera (24).

U odjeljku o etiologiji bolesti navedeni su brojni rizični čimbenici. Iako su mnogi značajni u toj mjeri da su prepoznati kao rizični čimbenici, samo neki od njih imaju toliku razinu značajnosti da bi mogli biti upotrijebljeni kao stvarni prediktori bolesti. Muški spol, nedostatak konzumacije kofeina, nedostatak povijesti pušenja, zanimanje koje uključuje izloženost pesticidima ili česta izloženost pesticidima (>100 izlaganja), zanimanje koje uključuje izloženost otapalima, obiteljska povijest PB-a, genetska mutacija te ultrazvukom prikazana hiperehogenost SN (supstancije nigre) rizični su faktori čiji omjeri vjerojatnosti ulaze u izračun o vjerojatnosti prodromalnog stadija (24).

Prodromalni markeri, koje koristimo u izračunu su: polisomnografijom dokazan RBD (poremećaj ponašanja u REM fazi sna), gubitak ili slabljenje osjetila njuha, konstipacija, pretjerana pospanost tijekom dana, urinarna disfunkcija, teška erektilna disfunkcija, depresija s ili bez aknsioznosti, abnormalni rezultati motoričkog testiranja te abnormalni nalaz dopaminergičkog SPECT/PET-a (24).

Da bi dobili konačnu vjerojatnost da se netko nalazi u prodromalnom stadiju Parkinsonove bolesti množimo postojeće omjere vjerojatnost i rezultat uspoređujemo s rezultatom odgovarajućim dobi pacijenta. Ako je rezultat isti ili veći od rezultata predviđenog za dob pacijenta, možemo reći da postoji bar 80%-tna vjerojatnost da se pacijent nalazi u prodromalnom stadiju PB-a (24).

### **1.1.7. Liječenje**

Početak liječenja ovisi o tome koliko pacijentu smetaju simptomi bolesti. Ipak, smatra se da je s terapijom nužno započeti kada se pojave problemi održavanja ravnoteže i opasnost od padova (2).

Kod novodijagnosticiranog pacijenta tj. u ranoj fazi bolesti liječenje započinje nekim od idućih lijekova: amantadin, antikolinergici, selegilin, rasagilin, levodopa ili dopaminski agonisti.

Amantadin je nespecifični N-metil-D-Aspartam (NMDA) antagonist, koji se koristi u monoterapiji ili kao dodatak levodopi. Misli se da može imati i neuroprotektivni učinak. Najbitnije nuspojave su halucinacije, pospanost te noćne more, koje se pripisuju najvećim dijelom antikolinergičkom djelovanju lijeka. Zbog toga se ne savjetuje pripisivanje lijeka starijim osobama, koje imaju znakove kognitivne disfunkcije (25).

Antikolinergici su najstarija skupina antiparkinsoničkih lijekova te se koriste još od 19. stoljeća. Oni djeluju putem strijatalnih interneurona, koji se povezuju sa strijatalnim izlaznim neuronima u talamusu i korteksu. Antikolinergici su posebno uspješni u liječenju tremora, a puno manje uspješni u liječenju akinezije i rigidnosti. Zbog nuspojava kao što su smetnje pamćenja i halucinacije ne preporuča se njihova uporaba kod starijih pacijenata s kognitivnom disfunkcijom. Glavne periferne nuspojave su suha usta i oči, konstipacija, retencija urina, tahikardija te smanjeno znojenje. Kada ih povlačimo iz uporabe uvijek to moramo raditi postupno da ne bi došlo do sindroma ustezanja (25).

Selegilin i rasagilin su MAO-B inhibitori, čije djelovanje se zasniva na povišenju koncentracije cerebralnog dopamina te na taj način odgađaju početak liječenja

dopaminergičkom terapijom. Selegilin se metabolizira u toksične derivate, koji mogu uzrokovati smetnje spavanja i psihoze pa se zbog toga ne koristi u starijih pacijenata s kognitivnom disfunkcijom. Rasagilin se ne metabolizira u toksične derivate pa je njega moguće koristiti kod starijih bolesnika. Za monoterapiju rasagilinom u dozi od 1mg/dan dokazano je da je sposobna usporiti napredovanje PB-a (26).

Dopaminski agonisti koriste se također u ranoj fazi bolesti. mogu se koristiti kao monoterapija ili kasnije kao dodatak terapiji levodopom. Podijeljeni su u dvije skupine: ergotaminski derivati u koju spadaju pergolid i bromokriptin te neergotaminski derivati kao što su pramipeksol i ropirinol. Ergotaminski se preparati rjeđe koriste zbog mogućeg razvoja ireverzibilne plućne i valvularne kardijalne fibroze. Kod dopaminskih agonista je puno rjeđa pojava diskinezija nego kod levodope te se mogu koristiti da bi odgodili pojavu diskinezija. Ipak, češće su nuspojave kao što su generalizirani i periferni edem, halucinacije, mučnina, omaglice, pospanost. Također, mogu se pojaviti problemi sa neočekivanim napadajima pospanosti tijekom dana te kompulzivno impulzivno ponašanje kao hiperseksualnost, prekomjerna kupovina, prejedanje i kockanje. Kod prekida korištenja ovih lijekova javljaju se simptomi ustezanja u vidu anksioznosti, depresije te palpitacija (2, 25).

Levodopa je zlatni standard liječenja PB-a. Levodopa ima kratak poluvijek i brzo se metabolizira. Kako bi se spriječila razgradnja levodope na periferiji i nuspojave poput mučnine, levodopa se primjenjuje u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid). Uzima se s hranom da se spriječe gastrointestinalni problemi, ali svakako je nužno izbjegavati uzimanje levodope s proteinima jer oni smanjuju učinkovitost lijeka (25). Karbidopa-levodopa kombinacija i dalje je najučinkovitija terapija u liječenju idiopatskog oblika PB-a. Ukoliko to nije tako, dijagnoza PB-a se mora ponovno razmotriti. Ova terapija koristi se u tretiranju simptoma parkinsonizma i ranog i uznapredovalog stadija bolesti. Dobro se podnosi, nastup djelovanja je brz, smanjuje rizik od smrti te je jedna od jeftinijih terapija (2). Negativna strana je razvoj diskinezija, koje se pojave u 40-50% pacijenata nakon 5 godina terapije, a u 70-80% pacijenata nakon 10 godina terapije (27). Tada je potrebno prilagoditi terapiju.

U bolesnika s uznapredovalom bolesti, u kojih su farmakološke metode iscrpljene, u obzir dolaze invazivne metode kao kontinuirana stimulacija dopaminergičkih receptora Duodopa pumpom, apomorfinskom pumpom te neurokirurškim postupcima (duboka mozgovna stimulacija) (25).

### 1.1.8. Komplikacije inducirane liječenjem levodopom i dopaminskim agonistima

Iako u početku terapije dopaminergičkim agonistima i levodopom dolazi do znatnih poboljšanja u funkciji, nakon 2-5 godina većina pacijenata se suočava sa fenomenom *wearing off-a* i motoričkim fluktuacijama. Neka istraživanja zabilježila su pojavu fenomena *wearing off-a* već nakon 5-6 mjeseci (28).

*Off* period predstavlja razdoblje kada lijek ne djeluje te dolazi do povratka simptoma bolesti. *On* period predstavlja razdoblje u kojem su simptomi bolesti pod kontrolom ili dolazi do primjetnog poboljšanja pacijentovog stanja, nakon uzete doze lijeka. S napredovanjem bolesti češća su i *off* razdoblja, a tijekom *on* razdoblja česte su i diskinezije (29).

Diskinezije su hiperkinetički nevoljni pokreti, koji se mogu pojavljivati bilo kada tj. pri vrhuncu djelovanja lijeka, na početku ili pri kraju doze. Uglavnom su izraženije na strani tijela jače zahvaćenom bolešću. Uzrok njihovog nastanka, kao i nastanka motoričkih fluktuacija je pulsatilno podraživanje dopaminergičkih receptora, zbog nemogućnosti skladištenja dopamina. To rezultira promjenom u signaliziranju između živčanih puteva bazalnih ganglija (29).

Ostale motoričke komplikacije su: odgođen *on*, iznenadan *off* te *on-off* fluktuacije.

Odgođen *on* znači odgođen početak djelovanja lijeka, a uzrok mu može biti usporeno pražnjenje želudca te posebno obrok bogat proteinima. Proteini se natječu s levodopom za mjesto na transporterima koji se nalaze u crijevu, ali i na krvno-moždanoj barijeri (29).

Izenadan *off* je povratak parkinsoničkih simptoma nevezan vremenski za vrijeme uzimanja lijeka. Povratak simptoma traje par sekundi, a manifestira se teškom, onesposobljavajućom akinezijom. Ova pojava je češća u uznapredovaloj fazi bolesti (29).

*On-off* fluktuacije znače konstantno prelaženje, više puta u danu iz *on* u *off* fazu bolesti i obratno. Prijelaz može biti brz i iznenadan kao paljenje i gašenje svjetla, a može biti i polagan. Može nastupati predvidivo ili nepredvidivo. Uz današnje mogućnosti terapije rijetko vidamo ovaj fenomen (29).

Neki od rizičnih čimbenika za nastanak motoričkih komplikacija uzrokovanih levodopom su tremor-dominantni oblik PB-a, pojava PB-a u ranoj životnoj dobi te mutacije u genima parkin, PINK1 te DJ-1. Kod takvih pacijenata zamjećujemo raniji nastup motoričkih komplikacija u tijeku bolesti te nastup motoričkih komplikacija nakon kraćeg korištenja levodope. Žene također imaju povećan rizik od ranijeg razvoja diskinezija (29).

Kako bi odgodili nastanak diskinezija i motoričkih fluktuacija uzrokovanih levodopom ili umanjili postojeće, koristimo se sljedećim strategijama: uporabom od samog početka dopaminskih agonista s dužim djelovanjem da bi izbjegli pulsatilno djelovanje na dopaminske

receptore, snižavanjem dnevne doze levodope te uvođenjem terapije kontinuirane dostave dopaminskih agonista (29).

Ipak, trebamo naglasiti da je teško razlikovati motoričke komplikacije kao nuspojavu liječenja od motoričkih komplikacija uzrokovanih samom progresijom bolesti (29).

Bolesnici na dugotrajnoj terapiji levodopom i dopaminskim agonistima osim motoričkih, razviju i nemotoričke fluktuacije, koje slijede sličan obrazac pojavljivanja kao i motoričke. To znači da su češće u *wearing off* fazi/*off* fazi, a do poboljšanja simptoma dolazi s primjenom lijeka tj. u *on* fazi. Nemotorički simptomi su neuropsihijatrijski problemi, autonomna disfunkcija te senzorički problemi i bol. Najčešće se u *off* periodu nalaze neuropsihijatrijski poremećaji, kao što su promjene raspoloženja, a osobito je česta anksioznost, koja je prijavljena u 75% pacijenata (30). Jedna od češćih autonomnih disfunkcija u *off* periodu je ekscesivno znojenje, a ponekad se naziva i kriza znojenja zbog jer može biti iznenadno i jako obilno. Također i abdominalna neugoda, osjećaj napuhnutosti te konstipacija vrlo su česti u *off* periodu. Disfagija i bulbarni simptomi najslabije reagiraju na terapiju levodopom, a pojavljuju se u kasnijoj fazi bolesti. Češći senzorički fenomeni koji podliježu *wearing off-u* su bol i osjećaj neugode, uglavnom u donjim udovima. Neugodu i bol mogu uzrokovati distonije i mišićni spazmi, a mogu biti i čiste senzoričke prirode (29).

Patofiziologija nastanka nemotoričkih fluktuacija je multifaktorijalna, od fluktuacija u količini perifernog i centralnog dopamina do patoloških promjena u produljenoj moždini i korteksu. Putevi koji povezuju bazalne ganglije i moždanu koru sudjeluju u nekoliko nemotoričkih funkcija, uključujući raspoloženje, motivaciju, nagradu te učenje i kognitivne funkcije, a to čine vjerojatno preko povezanosti s limbičkim sustavom. Utjecaj fluktuacije dopamina u strijatalnom i ekstrastrijatalnom području na receptore u tim putevima onda dovodi i do fluktuacija u pojavljivanju tih nemotoričkih simptoma (29).

Iako su brojne, nemotoričke fluktuacije nisu dovoljno istražene. Razlog tome je ograničenost postojećih ljestvica za njihovu evaluaciju te nedovoljna osviještenost pacijenata o njihovom prisustvu i značaju (29).

### **1.1.9. Fenomen Wearing off-a**

*Wearing off* ili jenjavanje učinka levodope, iako široko poznat pojam među neurolozima, još uvijek nije definitivno definiran. Neki autori ga definiraju kao pojavu motoričkih i nemotoričkih simptoma bolesti, koji nastupaju prije iduće doze lijeka. Iako ima

više definicija, njegova glavna značajka je predvidivost vremena nastupa, što ga razlikuje od on-off fenomena, koji su često nepredvidivi (31).

Zbog utjecaja *wearing off-a* na sveukupno funkcioniranje pacijenta, na svakodnevne aktivnosti i kvalitetu života važno ga je prepoznati kako bi na vrijeme mogli pomoći pacijentu, umanjiti invalidnost koju donosi *off* period te poboljšati kvalitetu života. MDS skupina je zbog toga napravila prikaz kliničkog značaja svih ljestvica za detekciju *wearing off-a*. Postoje 3 ljestvice koje se koriste za otkrivanje *wearing off-a* kod pacijenata, a to su WOQ-32 (engl. *Wearing off questionnaire-32*), WOQ-19 i WOQ-9. Ljestvice koje služe za procjenu jačine ili intenziteta *wearing off-a* su: UPDRS-III (engl. *Unified parkinson's disease rating scale-III*), MDS-UPDRS-III, TRS (engl. *Treatment Response Scale*), *Motor Fluctuation Diaries* te *CAPSIT-PD Diaries* (31).

Važno je napomenuti kako za sada ne postoji ni jedna ljestvica u službenoj uporabi, koja u potpunosti zadovoljava u prikazu jačine *wearing off-a*. UPDRS ljestvica najčešće je upotrebljavana, a pitanja 36-39 u četvrtom dijelu ljestvice, govore o motoričkim fluktuacijama kao komplikaciji liječenja. Pritom su prva tri pitanja jednostavna DA/NE pitanja, a četvrto nudi raspon od 1-5 kao odgovor. Pitanje 36 UPDRS-a govori o prisutnosti *off* perioda ovisnog o vremenu uzimanja lijeka tj. o prisutnosti *wearing off-a*, a 39. pitanje govori o vremenu tijekom dana provedenom u *off* fazi te bi trebalo opisivati jačinu fenomena *wearing off-a*. Ipak, ne možemo biti sigurni da je vrijeme provedeno u *off* fazi isključivo posljedica *wearing off-a* ili pak nekog drugog uzroka motoričkih fluktuacija, kao što su iznenadne *on-off* fluktuacije ili odgođeni *on* fenomen. Drugi problem je to što prijelaz iz *off* u *on* fazu i obratno nije nikad dramatičan i vremenski točno određen pa ne možemo biti sigurni da li vrijeme tog prijelaza pripada *off* ili *on* fazi. Osim toga vrijeme provedeno u *off* fazi bolesti ne mora biti jedini pokazatelj jačine *wearing off-a*. Ne možemo reći da pacijent, koji provede više vremena u toku dana u *off* fazi, ali su pritom simptomi, koje doživljava blagi, ima izraženiji *wearing off* od pacijenta, koji manje vremena provede u *off* fazi, ali su pritom simptomi teži i više opterećujući. Također, značajna bi mogla biti prisutnost nemotoričkih simptoma u toku *off* faze, koji opterećuju pacijenta te zbog njih može imati dojam veće izraženosti svojih motoričkih simptoma ili mogu biti onesposobljavajući u toj mjeri da stvarno utječu i na motoričku funkciju pacijenta. Zbog svega ovog MDS skupina je predložila novu, prilagođenu verziju UPDRS upitnika, MDS-UPDRS, koja bi bolje opisala jačinu fenomena *wearing off-a*, a sadrži 3 pitanja, koja govore o trajanju, kompleksnosti i utjecaju *wearing off-a* na funkcioniranje pacijenta. MDS-UPDRS upitnik relativno je nov te još uvijek nedostaje iskustva s njegovom uporabom pa se njegov klinički značaj tek treba dokazati (31).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost *wearing off* fenomena u populaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti.

Specifični ciljevi ovog rada su:

1. Ispitati učestalost *wearing off* fenomena među oboljelima od PB-a.
2. Ispitati postoji li razlika u pojavnosti *wearing off* fenomena s obzirom na spol pacijenata.
3. Utvrditi je li fenomen *wearing off-a* češći kod motoričkih ili nemotoričkih simptoma.
4. Utvrditi koji simptom je najpodložniji *wearing off-u*.
5. Utvrditi koji simptom najčešće ne reagira na terapiju levodopom.
6. Ispitati postoji li povezanost trajanja terapije levodopom i učestalosti fenomena *wearing off-a*.
7. Ispitati postoji li povezanost ukupne doze levodope i rezultata na WOQ-9 upitniku.
8. Ispitati postoji li povezanost između rezultata na UPDRS i WOQ-9 upitniku.
9. Ispitati postoji li povezanost između rezultata na PDQ-39 i WOQ-9 upitniku.
10. Ispitati postoji li povezanost stupnja bolesti po Hoehn i Yahr ljestvici i rezultata na WOQ-9 upitniku.

Hipoteze:

1. WOQ-9 upitnik je bolje sredstvo za identifikaciju pacijenata s *wearing off*-om nego 39. pitanje UPDRS upitnika
2. Već nakon 2-5 godina terapije levodopom *wearing off* je prisutan u 50% pacijenata
3. S dužim trajanjem terapije levodopom povećava se i učestalost *wearing off* fenomena.
4. *Wearing off* fenomen češći je kod motoričkih nego nemotoričkih simptoma.
5. Jačina *wearing off* fenomena povećava se s većom ukupnom dnevnom dozom levodope.



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

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo 39 ispitanika s jasnom dijagnozom Parkinsonove bolesti, koja je ujedno bila i jedini kriterij uključenja u studiju. Ispitanike čini 19 muškaraca i 20 žena oboljelih od PB-a, koji su bili hospitalizirani ili se redovno liječe ambulantno u Klinici za neurologiju KBC Split. Svi ispitanici potpisali su suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

### **3.2. Organizacija studije**

Provedeno istraživanje po organizaciji je presječno.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

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

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Istraživanje je provedeno u razdoblju od listopada 2017. godine, zaključno sa svibnjem 2018. godine uz dopuštenje lokalnog etičkog povjerenstva.

Kao instrument istraživanja korišteni su standardizirani anketni upitnici te uvid u medicinsku dokumentaciju pacijenata. Od upitnika korišteni su WOQ-9 upitnik, PDQ-39 upitnik, UPDRS upitnik, NMS upitnik, Schwab i England skala svakodnevnih aktivnosti, MoCA te Hoehn i Yahr ocjenska ljestvica. Upitnike su pacijenti ispunjavali uz pomoć ispitivača, koji su bili studenti medicine.

Prikupljeni podatci su uneseni u program za izradu tabličnih proračuna Microsoft Excel 2013., a obrađeni u statističkom programu IBM SPSS Statistics (verzija 20, IBM Corp., New York, SAD). U statističkoj obradi korištene su metode deskriptivne statistike, Mann-Whitney U test, T-test, Pearsonov koeficijent korelacije,  $\chi^2$  test, Fisherov egzaktni test i ANOVA test. Kao kriterij statističke značajnosti uzeta je razina P vrijednosti  $<0.05$ . Dobiveni podatci prikazani su grafički.

WOQ-9 upitnik služi kao alat za otkrivanje fenomena *wearing off-a*. Sastavili su ga Stacy i suradnici redukcijom WOQ-32 upitnika, koji zbog svoje opsežnosti nije bio prikladan

za uporabu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Redukcijom WOQ-32 upitnika prvo je nastao WOQ-19, a daljnjim odabirom najreprezentativnijih simptoma i WOQ-9 (32).

WOQ-9 upitnik preveli smo s engleskog na hrvatski jezik, uz dopuštenje autora. Isto tako, uz autorovo dopuštenje, preveli smo i NMS upitnik. Ostali upitnici mogu se koristiti, reproducirati i distribuirati bez dopuštenja.

U upitniku WOQ-9 pacijenti su trebali navesti koje od simptoma doživljavaju tijekom dana i da li ti simptomi nestaju ili se bar ublažavaju nakon iduće doze levodope. Upitnik sadrži 9 simptoma, od kojih 5 motorička i 4 nemotorička simptoma. Motorički simptomi nalaze se pod brojevima 1, 2, 4, 6 i 9, a to su redom tremor, bilo kakva usporenost pokreta, bilo kakva krutost tj. ukočenost, smanjena spretnost te grčevi mišića. Nemotorički simptomi nalaze se pod brojevima 3, 5, 7 i 8 u upitniku, a to su promjene raspoloženja, bol/patnja, zbunjenost/sporost pri razmišljanju te tjeskobnost/napadi panike. Ako je pacijent označio da doživljava barem jedan od simptoma navedenih na upitniku i da se taj simptom povlači s uzimanjem slijedeće doze lijeka, zaključili smo da je kod pacijenta prisutan *wearing off* (32).

UPDRS (engl. *Unified Parkinson's disease rating scale*) je najčešće korištena standardizirana klinička ljestvica, koja se koristi u praćenju progresije PB-a. Veći rezultat na UPDRS ljestvici govori nam o lošijem općem stanju pacijenta. Posebno smo prikazali pitanja 36-39, četvrtog dijela UPDRS upitnika, koji nam govore o motoričkim fluktuacijama kao komplikaciji dopaminergičke, a posebno levodopa terapije (31).

Također smo procijenili stadij bolesti pacijenta prema Hoehn i Yahr ljestvici, a za potrebe istraživanja, bolesnike, koji su imali stupanj 1-2,5, svrstali smo u blagi stadij bolesti, bolesnike koji su imali stupanj 3 u srednji stadij bolesti, a one koji su imali stupanj 4-5 u teški stadij bolesti. Nakon raspodjele bolesnika u stadije ispitali smo učestalost *wearing off-a* u svakom stadiju.

Da bi mogli ispitali povezanost učestalosti fenomena *wearing off-a* i doze levodope, koju pacijent uzima u jednom danu, morali smo svu aktualnu terapiju pretvoriti u ekvivalentnu dozu levodope. Pritom smo se koristili formulama prikazanim na **Slici 7.**, koje su predložene u sustavnom pregledu, provedenom od strane Birmingham University (33).

Na **Slici 4.** je prikazan originalni izgled WOQ-9 upitnika na engleskom jeziku, a na **Slici 5.** je naš prijevod na hrvatski jezik. Na **Slici 6.** prikazan je četvrti dio UPDRS upitnika.

## "WEARING OFF" QUESTIONNAIRE

Please check **Yes or No in Column A** for any Parkinson's disease symptom that you experienced in the past month during an average day. Please check **Yes in Column B** if this symptom usually improves or disappears after you take your next dose of Parkinson's medication or check **No in Column B** if this symptom does not improve or disappear after you take your next dose of Parkinson's medication.

Symptom	Column A Experience symptoms		Column B Usually improves after my next dose of Parkinson's medication	
	YES	NO	YES	NO
<b>Treatment Options for "Wearing Off"</b>				
1. Tremor (eg, shaking of hands, arms, or legs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Any slowness of movement (eg, walking, eating, or dressing)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mood changes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Any stiffness (eg, rigidity of arms or legs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pain/aching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Reduced dexterity (eg, difficulty buttoning or writing)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Cloudy mind/slowness of thinking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Anxiety/panic attacks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Muscle cramping (eg, arms, legs, or feet)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pt. Initials \_\_\_\_\_

Reprinted from *Parkinsonism Relat Disord*, Vol. 14, Stacy MA, Murphy JM, Greeley, et al. The sensitivity and specificity of the 9-item wearing off questionnaire, pp. 205-212, Copyright © 2007, with permission from Elsevier Ltd. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/13538020/>

**Slika 4.** Primjer WOQ-9 upitnika na engleskom jeziku

## "WEARING OFF" UPITNIK

Molimo označite sa **DA** ili **NE** u stupcu **A** bilo koji simptom Parkinsonove bolesti koji ste osjetili prošli mjesec, tijekom prosječnog dana. Molimo označite **DA** u stupcu **B** ako se taj simptom obično popravija ili nestaje nakon što uzmete sljedeću dozu lijeka za Parkinsonovu bolest ili označite **NE** u stupcu **B** ako se taj simptom obično ne popravija ili ne nestaje nakon što uzmete sljedeću dozu lijeka za Parkinsonovu bolest.

Simptom	Stupac A		Stupac B	
	Doživljeni simptomi		Obično se popravija nakon što uzmem dozu lijeka za Parkinsonovu bolest	
Terapijske opcije za "Wearing Off"	Da	Ne	Da	Ne
1. Tremor (npr. drhtanje šaka, ruku ili nogu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bilo kakva sporost pokreta (npr. hodanje, jedenje ili odijevanje)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Promjene raspoloženja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bilo kakva krutost (npr. ukočenost u rukama ili nogama)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Bol/patnja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Smanjena spretnost (npr. poteškoća pri zakopčavanju ili pisanju)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Zbunjenost/sporost pri razmišljanju	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tjeksobnost/napadi panike	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Grčevi mišića (npr. ruku, nogu ili stopala)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pacijentovi inicijali: \_\_\_\_\_

"Copyright © 2007, permitted by Duke University. All rights reserved."

Slika 5. Primjer WOQ-9 upitnika na hrvatskom jeziku

Drug	Conversion factor
Immediate release L-dopa	X 1
Controlled release L-dopa	X 0.75
Entacapone (or Stalevo®)	LD x 0.33
Tolcapone	LD x 0.5
Duodopa®	X 1.11
Pramipexole (as salt)	X 100
Ropinirole	X 20
Rotigotine	X 30
Selegiline-Oral	X 10
Selegiline – sublingual	X 80
Rasagiline	X 100
Amantadine	X 1
Apomorphine	X 10

**Slika 6.** Konverzijski faktori za izračun ekvivalentne doze levodope

(preuzeto s:

<https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/bctu/PDRRehab/Investigators/meetings/2010-2/CSmithLEDReview.pdf>)

#### B Kliničke fluktuacije

36. Je li ijedan “off” period ovisan o vremenu uzimanja lijeka?

- (0) Ne.
- (1) Da.

37. Je li ijedan “off” period neovisan o vremenu uzimanja lijeka?

- (0) Ne.
- (1) Da.

38. Pojavljuje li se ijedan “off” period nepredviđeno (unutar nekoliko sekundi)?

- (0) Ne.
- (1) Da.

39. Koji udio dana predstavljaju “off” periodi u prosjeku?

- (0) 0 % dana.
- (1) 1- 25 % dana.
- (2) 26-50 % dana.
- (3) 51-75 % dana.
- (4) 76-100% dana.

**Slika 7.** UPDRS-IV motoričke fluktuacije

#### **4. RESULTATI**

Od ukupnog broja ispitanika (n=39), koji su sudjelovali u istraživanju, 19 (48,7%) je bilo muškaraca, a 20 (51,3%) žena. Prosječna dob pacijenata u vrijeme testiranja bila je  $69,54 \pm 8,12$  (raspon 46-85) godina. Prosječna dob pacijenata pri kojoj je postavljena dijagnoza PB-a je  $60,69 \pm 9,331$  (raspon 41-83) godina. Dužina trajanja bolesti bila je u prosjeku  $8,90 \pm 5,170$  (raspon 1-24) godina. Trajanje liječenja levodopom u prosjeku je iznosilo  $8,57 \pm 5,19$  (raspon 1-23) godina, s iznimkom 2 pacijenta, koja nisu bili na terapiji levodopom, što znači da je 37 pacijenata tj. 94% od ukupnog broja pacijenta bilo na terapiji levodopom. Od dva pacijenta, koja nisu bila na terapiji levodopom, jedan je liječen rasagilinom i rotigotinom, a drugi pramipeksolom i rasagilinom (**Tablica 1.**).

Ukupni rezultat na UPDRS upitniku u prosjeku je iznosio  $45,67 \pm 23,24$  (raspon 6-105) bodova. Pacijenti su također podijeljeni u funkcionalne stadije po Hoehnu i Yahru te se 21 (53,8%) pacijent nalazio u blagom stadiju bolesti, 6 (15,4%) pacijenata nalazilo se u srednje teškom stadiju bolesti, a 12 (30,8%) pacijenata nalazilo se u trećem, teškom, stadiju bolesti (**Tablica 1.**).

*Wearing off* detektiran je pomoću WOQ-9 upitnika u 33 (84,61%) ispitanika, a među njima su i dvoje pacijenata, koji nisu bili na terapiji levodopom. *Wearing off* nije zabilježen u samo 6 (25,49%) pacijenata. Na 36. pitanje UPDRS upitnika 28 pacijenata odgovorilo je potvrdno tj. *wearing off* je zabilježen UPDRS-om u 71,79% ispitanika (**Slika 8.**).

Od 33 (n=33) pacijenta, kod kojih je zabilježen *wearing off*, 17 (51,51%) je bilo žena, a 16 (48,48%) muškaraca pa možemo reći da nema značajne razlike u učestalosti "*wearing off-a*" prema spolu ( $\chi^2=0,005$ ,  $df=1$ ,  $P=0,946$ ) (**Tablica 1.**).

Ukupni UPDRS zbroj u pacijenata kod kojih je detektiran *wearing off* bio je  $49,09 \pm 22,93$  (raspon 13-105). Prosjek dobi kod tih pacijenata bio je  $69,27 \pm 8,24$  (raspon 46-85) godina. Od pacijenata koji imaju *wearing off* 18 (54,55%) ih se nalazi u blagom stadiju, 5 (15,15%) u srednje teškom i 10 (30,30%) u teškom stadiju po Hoehn i Yahr-u, što znači da nema statistički značajne razlike učestalosti *wearing off-a* po stadijima Hoehn i Yahr-a ( $\chi^2=0,042$ ,  $df=2$ ,  $P=0,979$ ) (**Tablica 1.**).



**Tablica 1.** Osnovne karakteristike ispitanika

	Svi pacijenti (n=39)	Pacijenti s wearing off-om (n=33)
Žene/Muškarci, n (%)	20 (51,28%)/19 (48,71%)	17 (51,52%)/16 (41,03%)
Dob (god.), prosjek ± SD (raspon)	69,54 ± 8,12 (46-85)	69,27 ± 8,24 (46-85)
Ukupni rezultat na UPDRS-u, prosjek ± SD (raspon)	45,67 ± 23,24 (6-105)	49,09 ± 22,93 (13-105)
Levodopa, n (%)	37 (94,87%)	31 (93,94%)
Hoehn i Yahr, n (%)		
Blagi stadij	21 (53,84%)	18 (54,55%)
Srednje težak stadij	6 (15,38%)	5 (15,15%)
Težak stadij	12 (30,76%)	10 (30,30%)

Istražili smo i učestalost *wearing off*-a u pacijenata, koji su levodopom liječeni manje od 5 godina i onih koji su levodopom liječeni više od 5 godina. Isključili smo dva pacijenta, koji nisu bili na terapiji levodopom (n=37). Iako je postotak pacijenata s *wearing off* fenomenom veći kod duljeg uzimanja levodopa terapije, statistički značajna razlika nije utvrđena ( $\chi^2=3,143$ ,  $df=2$ ,  $P=0,208$ ). Od ukupno 10 pacijenata koji su uzimali levodopu 2-5 godina, njih 7 (70%) je imalo *wearing off*. Od 3 bolesnika (n=3), koja su liječena levodopom 2 godine ili manje, 2 (66,67%) su imala *wearing off*. Pacijenti liječeni levodopom više od 5 godina imali su učestalost *wearing off*-a od 92,31% (**Tablica 2.**).

**Tablica 2.** Raspodjela pacijenata prema godinama levodopa terapije i učestalosti *wearing off-a*

	Svi pacijenti (n=37)	Pacijenti s <i>wearing</i> off-om (n=31)	P*
Levodopa terapija (god.)			
<2	3	2 (66,67%)	0,208
2-5	10	7 (70,00%)	
>5	24	22 (91,67%)	

\* Chi-square test

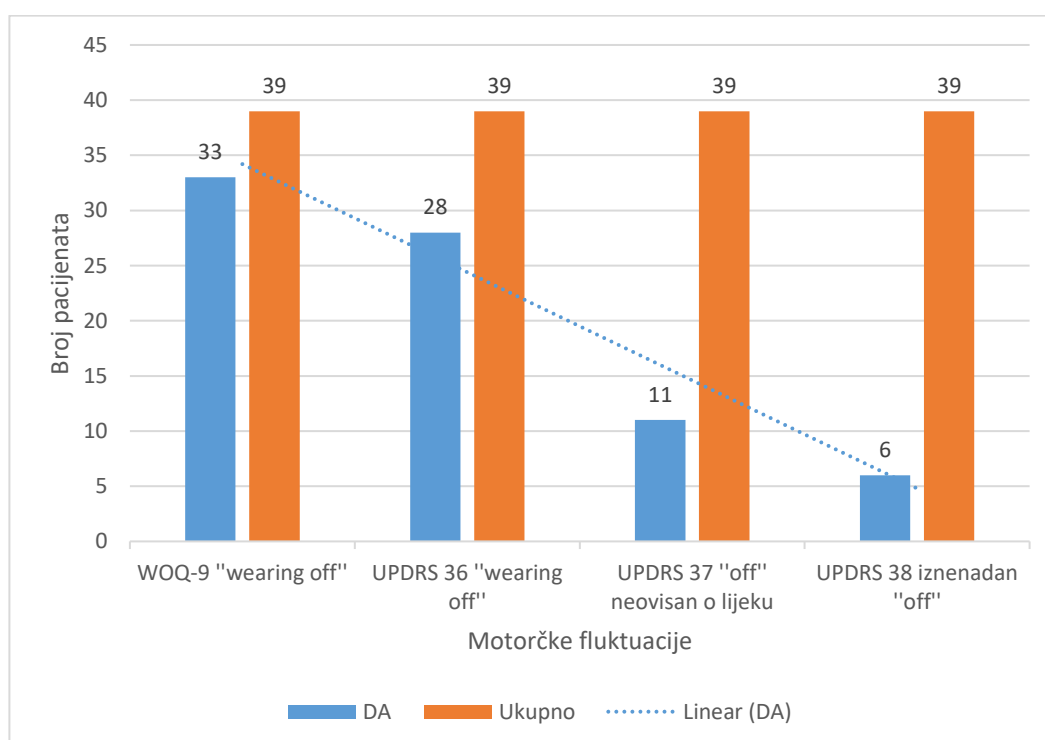
Također, istražili smo i učestalost *wearing off-a* kod pacijenta, čija je ukupna dnevna doza levodope prelazila 600 mg te kod pacijenata, čija je ukupna dnevna doza levodope bila ispod kritične razine od 600 mg. Od 11 (n=11) pacijenata, koji su uzimali manje od 600 mg levodope, njih 8 (73%) je imalo *wearing off* bar jednog simptoma. Od 28 (n=28) pacijenata, koji su uzimali više od 600 mg levodope dnevno, *wearing off* je zabilježen kod njih 25 (89%). Iako je učestalost veća kod grupe pacijenata koja uzima veću dozu lijeka, statistički značajna razlika nije utvrđena ( $\chi^2=1,663$ ,  $df=1$ ,  $P=0,323$ ) (**Tablica 3.**).

**Tablica 3.** Učestalost *wearing off-a* kod uzimanja ukupne dnevne doze levodope veće i manje od 600 mg

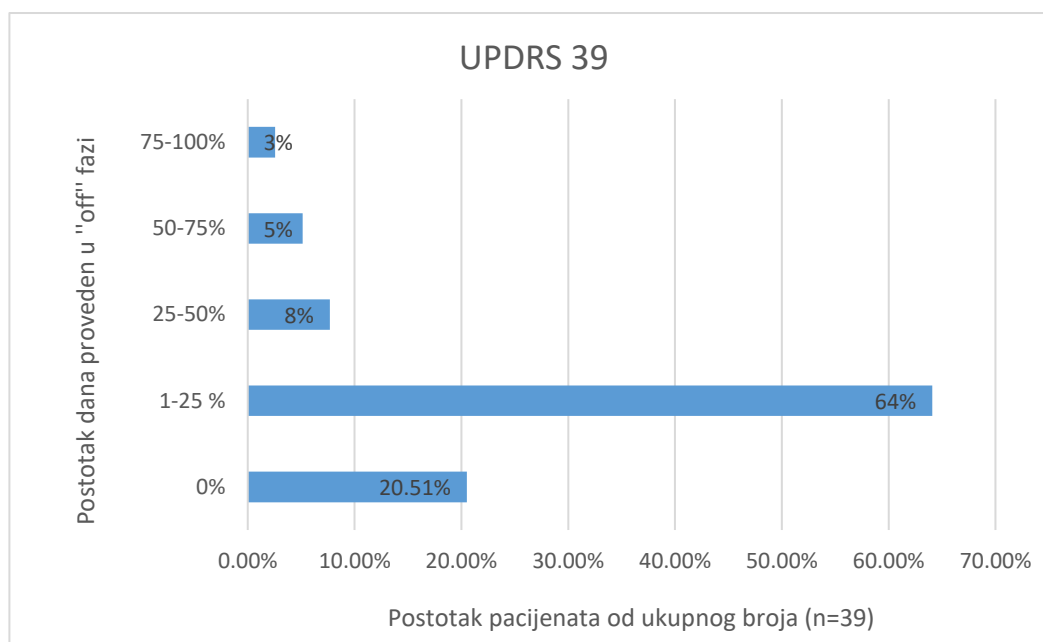
	Svi pacijenti (n=39)	Pacijenti s <i>wearing</i> off-om (n=33)	P*
Ukupna dnevna doza levodope (mg)			
<600	11	8 (73,00%)	0,323
>600	28	25 (89,00%)	

\* Fisher test

Na 37. pitanje UPDRS upitnika 11 (28,2%) ispitanika odgovorilo je potvrdno, što znači da imaju *off* periode neovisne o uzimanju lijeka. Na 38. pitanje UPDRS-a 6 (15,3%) pacijenata je odgovorilo potvrdno, što znači da doživljavaju *off* periode, koji se pojavljuju nepredvidivo, unutar nekoliko sekundi. Prema 39. pitanju UPDRS-a 8 (20,51%) pacijenata ne doživljava *off* periode, 25 (64,1%) pacijenata u *off* periodu provodi 1-25% vremena u danu, 3 (7,69%) pacijenta u *off* periodu provode 25-50% vremena u danu, 2 (5,13%) pacijenta u *off* periodu provode 50-75% dana, a 1 (2,56%) pacijent u *off* periodu provodi 75-100% vremena u danu (Slika 8., Slika 9.).



**Slika 8.** Učestalost *wearing off*-a zabilježenog WOQ-9 i UPDRS upitnikom i ostalih motoričkih fluktuacija

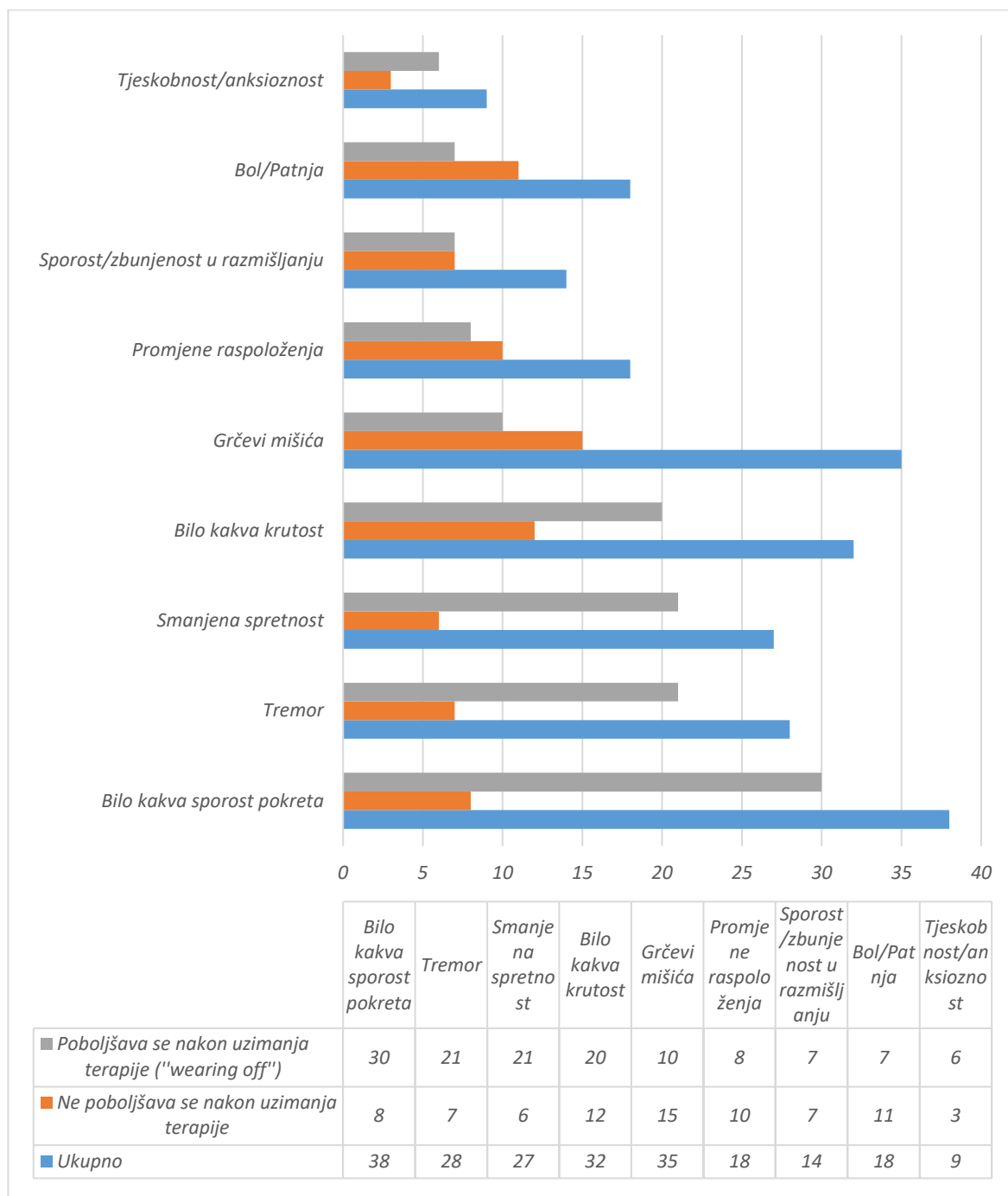


**Slika 9.** Vrijeme provedeno tijekom dana u *off* fazi na temelju pitanja 39 UPDRS upitnika

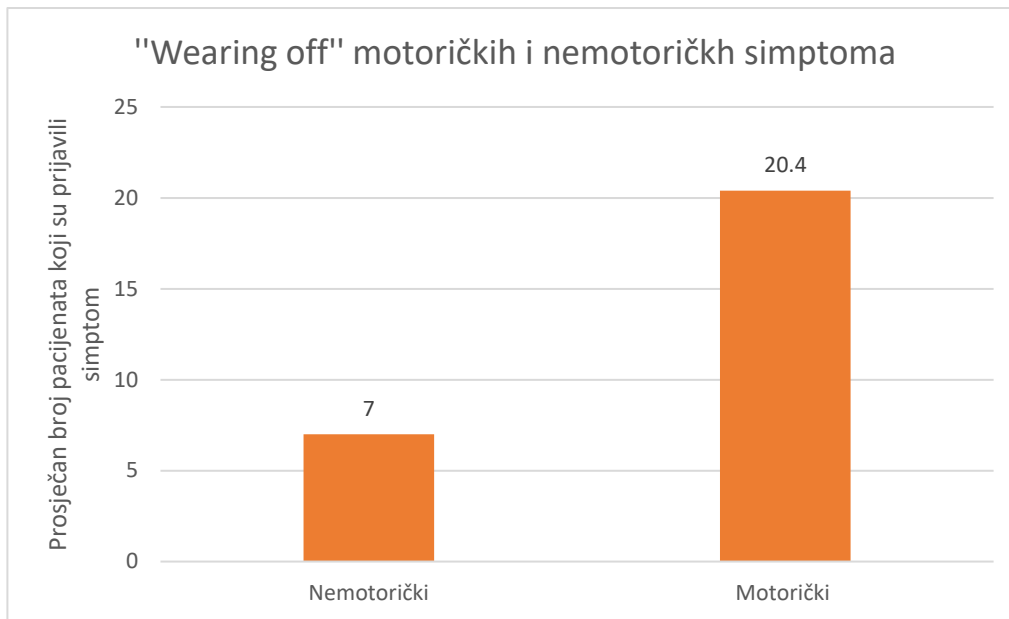
WOQ-9 zbroj označava broj simptoma koji su zahvaćeni *wearing off-om* od ukupno njih 9 navedenih u WOQ-9 upitniku. Od ukupnog broja ispitanika njih 6 (15,4%) je imalo WOQ-9 zbroj 0, 2 (5,1%) ispitanika su imala WOQ-9 zbroj 1, 2 (5,1%) su imala WOQ-9 zbroj 2, 13 (33,3%) ispitanika je imalo zbroj 3 na WOQ-9 upitniku, 6 (15,4%) ispitanika je imalo zbroj 4, 4 (10,3%) ispitanika zbroj 5, 2 (5,1%) ispitanika zbroj 6, 3 (7,7%) ispitanika zbroj 7, a samo 1 (2,6%) ispitanik je imao zbroj 8 na WOQ-9 upitniku. Ni jedan pacijent nije imao svih 9 simptoma navedenih u upitniku WOQ-9.

Motorički simptomi bili su češće zahvaćeni *wearing off-om*, nego nemotorički. Ukupni broj prijava motoričkih simptoma podijelili smo s brojem motoričkih simptoma na WOQ-9 upitniku, te ukupni broj prijava nemotoričkih simptoma s brojem nemotoričkih simptoma na istom upitniku te dobili prosjek prijava motoričkog simptoma od 20,4, a nemotoričkog 7 (**Slika 11.**). Simptom, koji je najčešće bio zahvaćen *wearing off-om* i najčešće prijavljen simptom općenito, je bilo kakva sporost pokreta, a zabilježen je u 30 pacijenata tj. u 90,91% od ukupnog broja ljudi (n=33), koji su imali *wearing off*. Sljedeći po učestalosti su tremor i smanjena spretnost, a prijavilo ih je 20 ljudi ili 60,1% od onih, koji su imali *wearing off*. Slijedi bilo kakva krutost, a najrjeđi motorički *wearing off* simptom je bio grčenje mišića. Grčevi ujedno i najslabije reagiraju na terapiju te je 15 (38,46%) pacijenata izjavilo da se ovaj simptom ne povlači nakon uporabe lijeka. Promjene raspoloženja su bile najčešći nemotorički simptom zahvaćen *wearing off-om*, a prijavilo ga je 8 (29,51%) pacijenata. Slijede bol/patnja te

zbunjenost/sporost u razmišljanju s 7 (17,94%) pacijenata. Općenito najrjeđi *wearing off* simptom je bila tjeskobnost/napadi panike, a prijavilo ga je 6 pacijenata (18,18%) (Slika 10.).



**Slika 10.** Učestalost simptoma upitnika WOQ-9, poredani prema učestalosti *wearing off*-a od dna prema gore od najučestalijeg prema manje učestalom



**Slika 11.** Učestalost *wearing off*-a motoričkih i nemotoričkih simptoma

Između grupe bolesnika u kojih je zabilježen *wearing off* i grupe bolesnika bez *wearing off*-a nije nađena značajna razlika ni u dobi pri kojoj je pacijentima dijagnosticirana bolest ( $U=73$ ,  $P=0,320$ ) ni u trenutačnoj dobi ( $U=89$ ,  $P=0,711$ ). Nije nađena značajna razlika ni u ukupnoj dnevnoj dozi levodope ( $P=0,228$ ) ni duljini trajanja bolesti ( $U=63$ ,  $P=0,165$ ) kao ni u duljini trajanja liječenja ( $U=65$ ,  $P=0,191$ ) između dvije grupe. Ipak, razlika ukupnog rezultata na UPDRS upitniku između dvije grupe je značajna ( $U=43$ ,  $P=0,029$ ).

Ispitivanjem povezanosti jačine *wearing off*-a fenomena mjereno odgovorima na 39. pitanje UPDRS upitnika sa trajanjem bolesti, duljinom liječenja, ukupnim rezultatom na UPDRS upitniku, dobi pacijenta pri dijagnozi bolesti i dobi pri testiranju nismo dobili statistički značajan rezultat. Pokazalo se da postoji statistički značajna pozitivna povezanost jačine *wearing off*-a i ukupne dnevne doze levodope (**Tablica 4.**).

**Tablica 4.** Pearsonov (p) koeficijent korelacije pitanja 39 UPDRS-a (jačine *wearing off* fenomena) i duljine bolesti, liječenja, doze lijeka, dobi pacijenta te rezultata na UPDRS upitniku

	p (P)					
	Ukupna dnevna doza levodope	UPDRS ukupni	Duljina trajanja liječenja	Duljina trajanja bolesti	Dob pacijenta	Dob pacijenta pri dijagnozi
UPDRS 39	0,384* (0,016)	0,298 (0,065)	0,243 (0,136)	0,275 (0,091)	0,094 (0,568)	-0,070 (0,670)

Kratice: UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

\* statistička značajnost na razini 0,05

Također, pronašli smo značajnu pozitivnu povezanost WOQ-9 zbroja i ukupnog UPDRS rezultata, WOQ-9 zbroja i UPDRS IV, WOQ-9 zbroja i ukupne dnevne doze levodope, WOQ-9 zbroja i ukupnog rezultata PDQ-39 te WOQ-9 zbroja i NMS ukupnog zbroja. Značajna je i korelacija drugih upitnika međusobno, a ne samo s WOQ-9 upitnikom. Tako smo pronašli statistički značaju pozitivnu povezanost ukupnog rezultata na UPDRS i PDQ-39 upitniku, rezultata na UPDRS i NMS upitniku te na NMS i PDQ-39 upitniku. Kod četvrtog dijela UPDRS upitnika, koji govori o komplikacijama liječenja, pronašli smo značajnu pozitivnu povezanost s ukupnom dnevnom dozom levodope te s ukupnim rezultatom UPDRS, WOQ-9, PDQ-39 i NMS upitnika (**Tablica 5.**).

**Tablica 5.** Pearsonov koeficijent korelacije rezultata upitnika WOQ-9, UPDRS, PDQ-39SI, NMS, UPDRS IV dijela te ukupne dnevne doze levodope

	p (P)				
	WOQ-9	UPDRS	PDQ-39	NMS	Ukupna dnevna doza levodope
UPDRS UK	0,482** (0,002)				
PDQ-39	0,430** (0,006)	0,867** (0,000)			
NMSQ	0,398* (0,012)	0,727** (0,000)	0,733** (0,000)		
Ukupna dnevna doza levodope	0,398* (0,012)	0,264 (0,104)	0,176 (0,283)	0,222 (0,175)	
UPDRS IV	0,480** (0,002)	0,704** (0,000)	0,689** (0,000)	0,714** (0,000)	0,426** (0,007)

Kratice: UPDRS UK – ukupni rezultat UPDRS upitnika; NMSQ – Non Motor Symptoms Questionnaire; PDQ-39 - Parkinsons Disease Questtionaire-39 items; UPDRS IV – četvrti dio UPDRS upitnika

\* statistička značajnost na razini 0,05; \*\*statistička značajnost na razini 0,01



## **5. RASPRAVA**

*Wearing off* fenomen neizbježna je komplikacija dugotrajnog liječenja levodopom pacijenata s PB-om. Ipak, neka istraživanja (30, 34, 35, 36) su pokazala da u mnogih pacijenata do *wearing off*-a dolazi već i nakon kratkog korištenja levodope. *Wearing off* fenomen znatno narušava pacijentovo funkcioniranje, a time i njegovo zadovoljstvo životom. Zbog toga smo se odlučili provesti istraživanje koje bi prikazalo učestalost *wearing off*-a u pacijenata našeg područja te njegovu povezanost s raznim faktorima za koje smo pretpostavili da bi mogli igrati ulogu u njegovom nastanku.

Učestalost *wearing off*-a u našem istraživanju zabilježena upitnikom WOQ-9 bila je 84,61% na promatranoj populaciji od 39 pacijenata čiji raspon godina se kretao od 46-85 s prosjekom  $69,54 \pm 8,12$ . Broj ispitanika u drugim istraživanjima, koja su promatrala ovaj fenomen kretao se od 60 do 300 ispitanika, a i raspon godina ispitanika je bio širi te obuhvaćao i pacijente mlađe od 40 godina (34, 35) tj. pacijente, koji spadaju u podtip PB-a ranog početka, a za koje je poznato da imaju veći rizik za raniju pojavu fenomena *wearing off*-a (29). Ni jedan pacijent u našem istraživanju nije imao bolest dijagnosticiranu prije 41. godine pa možda toj činjenici možemo pripisati to što nismo pronašli povezanost dobi nastupa bolesti i rezultata na WOQ-9 upitniku, a ni statistički značajnu povezanost dobi u kojoj je bolest dijagnosticirana i jačine *wearing off*-a. Prosječno vrijeme dijagnoze PB-a naših ispitanika bilo je 60 godina, što se podudara s nalazima iz literature (3).

Iako je poznato da je PB 1,2 puta češći u muškaraca, učestalost fenomena *wearing off*-a nije se razlikovala između spolova ( $\chi^2=0,005$ ,  $df=1$ ,  $P=0,946$ ). Takav nalaz podudara se s nalazima još nekih istraživanja (30, 34, 35), koji također nisu pronašli značajnu razliku *wearing off*-a između muškaraca i žena.

Osim ispitivanja učestalosti *wearing off*-a upitnikom WOQ-9, odlučili smo se prikazati i učestalost *wearing off*-a detektiranu 36. pitanjem UPDRS-a. Dok je WOQ-9 upitnik detektirao 33 (84%) ispitanika, UPDRS 36. pitanje detektiralo je 28 (71,79%) ispitanika s *wearing off*-om tj. 84,84% od ukupnog broja *wearing off*-a. Slične rezultate dobili su Stacy i sur., koji su ujedno autori upitnika WOQ-32, WOQ-19 i WOQ-9 te su u svojim radovima istražili njihovu pouzdanost u otkrivanju *wearing off*-a (34,35). Istim pitanjem bavili su se Santos, Chien i Barbosa u svom radu o specifičnosti i osjetljivosti WOQ-9 upitnika (30) te također ukazali na bolju sposobnost spomenutog upitnika u otkrivanju pacijenata s *wearing off*-om. WOQ-9 upitnikom pokazali su učestalost *wearing off*-a od visokih 95%, dok je UPDRS test otkrio samo 54,38 % od ukupnog broja bolesnika s *wearing off*-om. Visoka učestalost *wearing off*-a u njihovom istraživanju može se pripisati kriteriju uključenja pacijenata u istraživanje, koji je bio

trajanje bolesti najmanje 2 godine. S druge strane Stacy i sur. kao kriterij uključenja pacijenata u istraživanje postavili su trajanje bolesti do 5 godina te dobili učestalost *wearing off-a* od 62,6%, što je bliže našem nalazu.

Zbog sve veće svijesti o prisutnosti *wearing off-a* rano tijekom liječenja levodopom i mi smo odlučili prikazati njegovu učestalost u prvim godinama terapije. Učestalost u prve dvije godine bila je 66,67%, a od druge do pete 70%, što je slično nalazu studije Stacyja i sur. (34). Time smo potvrdili hipotezu da učestalost *wearing off-a* u prvih 5 godina terapije iznosi barem 50%. Također, možemo primijetiti porast učestalosti fenomena *wearing off-a* s duljim trajanjem terapije levodopom. Statistička značajnost tog porasta ipak nije zabilježena.

Ovim istraživanjem potvrdili smo također nalaze prošlih studija, koji govore da su motorički simptomi češći od nemotoričkih u razdoblju *wearing off-a* (30,34). Nemotorički simptomi općenito su slabo prepoznati kao sastavni dio kliničke slike PB-a, pa se tako i *wearing off* nemotoričkog simptoma rijetko prijavljuje kliničaru od strane pacijenta. Zbog toga se radi na pronalasku upitnika, koji će bolje pristupiti nemotoričkim simptomima PB-a. Ipak jedna studija (36) je pokazala da je u 100% slučajeva *wearing off-u* motoričkog simptoma bio pridružen bar jedan nemotorički. Naše istraživanje ipak nije imalo takvu pojavnost nemotoričkih simptoma te su oni prijavljeni u samo 17 (43,58%) slučajeva. Ipak, ni jedan nemotorički simptom se nije pojavio izolirano, već je uvijek imao pridružen motorički simptom. Najčešći motorički simptom kod kojeg je prisutan *wearing off* u našem istraživanju je bila bilo kakva usporenost pokreta, a slijedio je tremor i bilo kakva krutost. Isti redoslijed učestalosti simptoma nalazimo u istraživanju Santosa, Chiena i Barbarose (30), a u istraživanju kojeg su proveli Stacy i sur. najučestaliji simptom je tremor. Najmanje učestao motorički simptom u našem istraživanju bili su grčevi mišića, koji su također najslabije reagirali na terapiju levodopom. Najčešći nemotorički simptom su bile promjene raspoloženja (29,51%), dok je u istraživanju Stacyja i sur. to bio umor. Umor je jedan od simptoma navedenih na WOQ-32 upitniku, a na WOQ-9 upitniku se ne nalazi. Anksioznost je u prijašnjim istraživanjima prepoznata kao jako bitan simptom, koji se nalazi u oko 70% pacijenata s *wearing off-om* (30,34), dok je u našem istraživanju bila najmanje učestala (15,38%).

Usporedili smo grupu pacijenata s *wearing off-om* s grupom pacijenata koji nisu imali prijavljen *wearing off* i pronašli statistički značajnu razliku u ukupnom rezultatu UPDRS upitnika (U=43, P=0,029), s tim da je grupa bez *wearing off-a* imala manji rezultat na UPDRS upitniku što se može pripisati kraćem trajanju bolesti. Istraživanje Stacyja i sur. također je pokazalo veći prosječni UPDRS rezultat kod grupe pacijenata s *wearing off-om* (34). Kao ni

mi, ni potonje istraživanje nije pronašlo razliku učestalosti fenomena *wearing off-a* između pojedinih Hoehn i Yahr stadija.

Osim trajanja liječenja, bitan čimbenik je i ukupna dnevna doza levodope. ELLDOPA studija, kao prva i najveća studija, koja je proučila djelovanje levodope i pojavu komplikacija u zavisnosti od doze lijeka prepoznala je dozu od 600 mg kao kritičnu vrijednost pri kojoj je veća učestalost diskinezija i motoričkih fluktuacija (37). Vodeći se time ispitali smo učestalost fenomena *wearing off-a* kod pacijenata čija je ukupna dnevna doza levodope veća ili manja od 600 mg. U skupini pacijenata, koji su uzimali preko 600 mg levodope učestalost *wearing off-a* je bila veća, a iznosila je 89%, dok je u drugoj skupini iznosila 73%. Ipak, razlika se nije pokazala statistički značajna, a uzrok tome može biti mali uzorak ispitanika.

Također pronalaskom pozitivne korelacije zbroja na WOQ-9 upitniku i ukupne dnevne doze lijeka pokazali smo da se broj simptoma zahvaćenih *wearing off-om* povećava s povećanjem ukupne dnevne doze levodope ( $p=0,398$ ,  $P=0,012$ ).

Ispitali smo također i povezanost ukupne dnevne doze levodope i jačine *wearing off-a*. Kao mjeru jačine *wearing off-a* koristili smo 39. pitanje UPDRS upitnika te pronašli statistički značajnu pozitivnu povezanost dvije varijable ( $p=0,384$ ,  $P=0,016$ ). Možemo zaključiti da je veća dnevna doza lijeka povezana s *wearing off-om* veće jačine tj. s duljim trajanjem *wearing off-a* tijekom dana.

*Wearing off* i njegova jačina znatno utječu na pacijentovo zadovoljstvo životom. Iako upitnik WOQ-9 služi primarno za detekciju pacijenata s *wearing off-om* te se ne savjetuje njegova primjena u procjeni jačine *wearing off-a*, ipak smo odlučili istražiti kako broj navedenih simptoma na tom upitniku korelira s drugim parametrima bolesti pa tako i sa zadovoljstvom pacijenta u životu. Usporedbom rezultata na PDQ-39 upitniku, koji nam služi za procjenu kvalitete života pacijenta, sa zbrojem na WOQ-9 upitniku dobili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost ( $p=0,430$ ,  $P=0,006$ ), što znači da s većim brojem simptoma u *wearing off* razdoblju, opada bolesnikova kvaliteta života i njegovo zadovoljstvo.

WOQ-9 zbroj se povećava s većim rezultatom na UPDRS upitniku ( $p=0,482$ ,  $P=0,002$ ), što znači da pacijenti s težom kliničkom slikom i uznapredovalom bolešću doživljavaju i *wearing off* većeg broja simptoma.

Bitno je spomenuti i pozitivnu povezanost NMS upitnika s PDQ-39 upitnikom, koju smo pronašli u našem istraživanju, a koja se podudara s nalazima ostalih studija. Iz toga

zaključujemo da nemotorički simptomi znatno utječu na bolesnikov doživljaj bolesti i posljedično kvalitetu života. Zato mislimo da bi se upravo nemotoričkim simptomima kao sastavnom dijelu razdoblja *wearing off-a* trebalo posvetiti dodatnu pažnju te ustrajati na njihovom prepoznavanju razvitkom boljih upitnika, ali i osvještavanjem pacijenata o njihovoj povezanosti s bolešću, čega oni često nisu svjesni pa pri razgovoru s kliničarom propuste iznijeti taj podatak. Isto zapažanje iznijeli su autori još nekih studija (30).

Nedostatak ovog ispitivanja bio je prije svega malen uzorak ispitanika, a posebno skupine pacijenata, kod kojih nije nađen *wearing off*, a koja je sadržavala samo 6 pacijenta. Također, moramo spomenuti i nedostatak adekvatnog istraživačkog alata za izražavanje jačine fenomena *wearing off-a* iako mislimo da se analizom simptoma WOQ-9 upitnika ipak mogu dobiti neki podatci o jačini bolesti. Veći broj zabilježenih simptoma, koje osoba doživljava u razdoblju *wearing off-a* zasigurno pridonosi subjektivnom doživljaju jačine *wearing off-a*, a na to nam ukazuje i pozitivna povezanost s lošijom kvalitetom života. S druge strane, osoba u uznapređovalom stadiju bolesti može imati više simptoma, koji ne reagiraju na terapiju levodopom, a samim time nije ostvaren uvjet za tvrdnju da ta osoba ima *wearing off*. Međutim, to ne znači da kod pacijenta nije prisutno slabljenje učinka lijeka i da nije prisutna neka druga motorička fluktuacija. Nadalje, WOQ-9 upitnik ne može prepoznati koja motorička fluktuacija je posljedica terapije, a koja je posljedica same bolesti i njenog napredovanja.

Zbog svega toga WOQ-9 upitnik se ne bi trebao koristiti kao dijagnostičko sredstvo slabljenja učinka lijeka, već samo kao alat za olakšavanje komunikacije između pacijenta i kliničara s ciljem detektiranja početnog jenjavanja učinka levodope, koje bi možda samim kliničkim pregledom prošlo nezapaženo. To otvara mogućnost ranije prilagodbe terapije, a poznato je da ranija terapija levodopom pridonosi održavanju normalnih odnosa među neuronima, a samim time i duže drži bolest pod kontrolom (37) te je kvaliteta života pacijenta poboljšana.

## **6. ZAKLJUČCI**

Iz rezultata ovog istraživanja možemo donijeti sljedeće zaključke:

1. *Wearing off* fenomen česta je komplikacija liječenja levodopom, a u prvih 5 godina liječenja pojavljuje se u najmanje 50% pacijenata
2. WOQ-9 upitnik je bolje sredstvo za identifikaciju pacijenata s *wearing off-om* nego što je to 36. pitanje UPDRS upitnika
3. Učestalost *wearing off-a* ne razlikuje se između spolova
4. Motorički simptomi češći su od nemotoričkih u razdoblju *wearing off-a*
5. *Wearing off* je najčešći kod simptoma bilo kakve usporenosti pokreta, a najrjeđi kod tjeskobnosti/napada panike
6. Najslabiji odgovor na terapiju levodopom primijećen je kod grčeva mišića
7. S povećanjem ukupne dnevne doze levodope povećava se i broj simptoma zahvaćenih *wearing off-om*
8. S povećanjem ukupne dnevne doze levodope povećava se i jačina *wearing off-a* tj. vrijeme tijekom dana provedeno u *off* razdoblju
9. Kod teže kliničke slike i uznapredovale bolesti nalazimo i veći broj simptoma zahvaćenih *wearing off-om*
10. S povećanjem broja simptoma u razdoblju *wearing off-a* opada i kvaliteta života

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a008862.
2. Fernandez HH. Update on Parkinson disease. *Cleveland Clin J Med.* 2015;82:563–8.
3. Lee A., Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin.* 2016;34:955–65.
4. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, i sur. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):454–62.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896–912.
6. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:132–44.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72:893–901.
8. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;(15)1257–72.
9. Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2010;4:701–12.
10. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Vesna Brinar i suradnici, urednici. *Neurologija za medicinare.* 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 272–83.
11. Jankovic J. Progression of Parkinson disease: Are we making progress in charting the course? *Arch Neurol.* 2005;62:351–2.
12. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:2.
13. Beach T, Adler CH, Sue L, Vedders L, Lue L, White CL i sur. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;119:689–702.
14. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ i sur. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115:437–44.
15. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2002;24:197–211.

16. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Olanow CW, Freeman TB. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord.* 2008;23(16):2303–6.
17. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, i sur. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med.* 2008;14(5):501–3.
18. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci.* 2015;125:717–25.
19. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol.* 2007;208(1):1–25.
20. Jellinger KA. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol.* 2008;116(1):1–16.
21. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol.* 2008;115(4):399–407.
22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591–601.
23. Todorova A, Jenner P, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 2014;14:310–22.
24. Berg D, Postuma R, Adler C, Bloem B, Chan P, Dubois B, i sur. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1600–9.
25. Wolters EC, Bosboom JLW. Parkinson's Disease. U: Wolters EC, Laar T, Berendse HW, urednici. *Parkinsonism and Related Disorders.* 3. izdanje. Amsterdam: VU University Press; 2010. str. 143–57.
26. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease: The TEMPO study. *Arch Neurol.* 2002;59:1937–43.
27. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014;311:1670–83.
28. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, i sur. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2498–508.

29. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015;30:80–9.
30. Santos JG, Chien HF, Barbosa ER. Specificity and sensibility of 9-items wearing-off questionnaire in Brazilian Parkinson disease patient sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(11):867–73.
31. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R i sur. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011;26(12):2169–75.
32. Stacy M, Hauser R, Oertel W. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):312–21.
33. Smith C. LED Review [Internet] Birmingham.ac.uk; 2010 [citirano 2018]. Dostupno na: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/bctu/PDRRehab/Investigators/meetings/2010-2/CSmithLEDReview.pdf>
34. Stacy M. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005;20:726–33.
35. Stacy M, Hauser R. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2007;114(2):211–7.
36. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J i sur. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology.* 2002;59(3):408–13.
37. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol.* 2005;252 Suppl 4:IV37–42.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učestalost *wearing off-a* u našoj populaciji tj. u pacijenata oboljelih od PB-a Splitsko Dalmatinske županije. Također, željeli smo prikazati učestalost pojedinih motoričkih i nemotoričkih simptoma u razdoblju *wearing off-a* te istražiti povezanost *wearing off-a* s brojnim čimbenicima.

**Ispitanici i metode:** Ovo istraživanje po tipu je presječno, a provedeno je u razdoblju od listopada 2017. godine do svibnja 2018. u Klinici za Neurologiju, KBC Split. Istraživanje je obuhvatilo 39 pacijenata oboljelih od PB-a. U istraživanju su korišteni uvid u medicinsku dokumentaciju te upitnici WOQ-9, PDQ-39, UPDRS, NMS upitnik, Schwab i England skala svakodnevnih aktivnosti, MoCA te Hoehn i Yahr ocjenska ljestvica. U statističkoj obradi podataka korišteni su Mann-Whitney U test, T-test, Pearsonov koeficijent korelacije,  $\chi^2$  test, Fisherov egzaktni test i ANOVA test.

**Rezultati:** Učestalost *wearing off-a* zabilježena WOQ-9 upitnikom iznosila je 84%, dok je učestalost *wearing off-a* zabilježena UPDRS 36. pitanjem iznosila 71,% posto. Između muškaraca i žena nismo ustanovili statistički značajnu razliku u učestalosti *wearing off* fenomena. Motorički simptomi bili su učestaliji od nemotoričkih u razdoblju *wearing off-a*. Najčešći simptom u razdoblju *wearing off-a* je bio bilo kakva usporenost pokreta (76,92%), a slijedili su ga tremor (53,85%) i smanjena spretnost (53,85%). Najrjeđi motorički simptom su bili grčevi mišića (25,64%), koji su ujedno imali i najlošiji odgovor na terapiju levodopom. Najčešći nemotorički simptom bile su promjene raspoloženja (29,51%), a najrjeđi tjeskobnost/anksioznost (15,38%). Dokazali smo statistički značajnu pozitivnu povezanost 39. pitanja UPDRS upitnika tj. jačine *wearing off-a* i ukupne doze levodope ( $p=0,384$ ,  $P=0,016$ ), dok povezanost jačine *wearing off-a* s trajanjem liječenja, trajanjem bolesti i dobi pacijenta te dobi pacijenta pri dijagnozi nismo dokazali. Značajnu pozitivnu povezanost pronašli smo i između WOQ-9 zbroja tj. broja simptoma na WOQ-9 upitniku i ukupne doze levodope ( $p=0,398$ ,  $P=0,012$ ), između WOQ-9 zbroja i rezultata na PDQ-39 upitniku ( $p=0,430$ ,  $P=0,006$ ) te WOQ zbroja i ukupnog rezultata na UPDRS upitniku ( $p=0,482$ ,  $P=0,002$ ). Značajnu povezanost WOQ-9 zbroja i duljine bolesti, liječenja, trenutne dobi pacijenta i dobi pacijenta pri dijagnozi nismo našli. UPDRS ukupni rezultat razlikovao se također između pacijenata s *wearing off-om* i onih bez *wearing off-a* ( $U=43$ ,  $p=0,029$ ) s većim prosječnim rezultatom u skupini pacijenata s *wearing off-om*.

**Zaključci:** *Wearing off* fenomen česta je komplikacija liječenja levodopom, koja se pojavljuje u najmanje 50% pacijenta u prvih 5 godina liječenja. WOQ-9 upitnik bolje je sredstvo za identifikaciju *wearing off-a* nego 36. pitanje UPDRS-a. Motorički simptomi češći su od nemotoričkih u razdoblju *wearing off-a*, a najčešća je bilo kakva usporenost pokreta. Najrjeđi simptom je tjeskobnost/napadi panike, a grčevi mišića najlošije reagiraju na terapiju. S povećanjem ukupne dnevne doze levodope povećava se jačina *wearing off-a* i broj simptoma zahvaćenih *wearing off-om*. S povećanjem broja simptoma *wearing off-a* opada kvaliteta života.

## **9. SUMMARY**

**Diploma title thesis:** Frequency of wearing-off phenomenon in patients with Parkinson's disease in Split-Dalmatia County.

**Objectives:** The aim was to examine the frequency of wearing off phenomenon in our population, ie in patients with Parkinson's disease in Split-Dalmatia County. We also wanted to show the frequency of some motor and nonmotor symptoms in the wearing off period and to investigate the correlation between wearing off and number of factors.

**Patients and Methods:** A cross-sectional study was conducted in the period from October 2017 to May 2018, at the Department of Neurology, Clinical Hospital Center Split. The study included 39 patients with Parkinson's disease.. The medical documentation, questionnaires WOQ-9, PDQ-39, UPDRS, NMS questionnaire, Schwab and England daily activity scales, MoCA, Hoehn and Yahr score charts were used. In statistical data processing, the Mann-Whitney U test, T-test, Pearson correlation coefficient,  $\chi^2$  test, Fisher's exact test and ANOVA test were used.

**Results:** The frequency of wearing off according to the WOQ-9 questionnaire was 84%, the frequency of wearing off according to 36th question of UPDRS questionnaire was 71%. Statistically significant difference in the frequency of wearing off phenomenon among men and women was not found. Motor symptoms were more common than non-motor in the period of wearing off. The most common symptom in the period of wearing off was any slowness of movement (76.92%), followed by tremor (53.85%) and reduced dexterity (53.85%). The rarest motor symptoms were muscle cramps (25.64%), which also had the worst response to levodopa therapy. The most common non-motor symptom were mood changes (29.51%), and least common anxiety/panic attacks (15.38%). There was a statistically significant positive correlation between the 39th question of UPDRS questionnaire, ie the severity of wearing off and the total daily levodopa dose ( $p = 0.384$ ,  $P = 0.016$ ), while the correlations between wearing off severity and treatment duration, disease duration and patient's age and patient's age at the time of diagnosis were not found. Significant positive correlations were also found between the WOQ-9 sum, ie the number of symptoms detected by the WOQ-9 questionnaire and the total daily levodopa dose ( $p = 0.398$ ,  $P = 0.012$ ); between the WOQ-9 sum and the results on the PDQ-39 questionnaire ( $p = 0.430$ ,  $P = 0.006$ ) and between the WOQ sum and the total results on the UPDRS questionnaire ( $p = 0.482$ ,  $P = 0.002$ ). Significant correlations between the WOQ-9 sum



and the disease duration, the treatment, the current age of the patient, and the age of the patient at the time of diagnosis were not found. The UPDRS score also differed between patients with and without wearing off ( $U = 43$ ,  $p = 0.029$ ), with a higher average score in the wearing off group.

**Conclusions:** Wearing off phenomenon is a common complication of levodopa treatment, occurring in at least 50% of patients in the first 5 years of treatment. The WOQ-9 questionnaire is a better tool for identifying wearing off than the 36th question of UPDRS. Motor symptoms are more frequent than non-motor in the period of wearing off and the most common is any slowness of movement. The rarest symptom is anxiety / panic attacks. Muscle cramps have the worst response to the treatment. Increasing the total daily dose of levodopa increases the severity of wearing off and the number of symptoms affected by wearing off. With the increase in the number of symptoms of wearing off, the quality of life decreases.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Paula Morović

**Datum i mjesto rođenja:** 25.7.1994., Zadar, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Žman 11, 23282 Žman, Dugi Otok

**E-mail adresa:** paula.morovi3@gmail.com

**Obrazovanje:**

Gimnazija Franje Petrića (MIOC), Zadar, Opća gimnazija

Medicinski Fakultet Split, Medicina

**Druge aktivnosti:**

Studentska praksa na odjelu neurologije, LKH-Univ. Klinikum Graz

Auenbruggerplatz 1, 8036 Graz, Austria

**Strani jezici:** engleski, njemački, talijanski