

UNIVERZITET U BEOGRAD
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Stanković Tutuš

**PROSPEKTIVNA STUDIJA NAPREDOVANJA
PARKINSONOVE BOLESTI U RANOM MOTORNOM
STADIJUMU**

doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Iva Stanković Tutuš

**NATURAL HISTORY OF PARKINSON'S DISEASE IN THE
EARLY MOTOR STAGE: A PROSPECTIVE STUDY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021.

INFORMACIJE O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor:

Akademik prof. dr Vladimir Kostić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. prof. dr Marina Svetel, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. prof. dr Marija Žarkov, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

datum odbrane: _____

Zahvalnica

Neizmerno hvala profesoru Vladimiru Kostiću za neverovatnu podršku tokom ovih 10 godina na Klinici za neurologiju. Upravo ta podrška me je oblikovala kao ličnost u profesionalnom ali i privatnom smislu. Hvala za sve mudre reči, savete, prijateljstvo, razumevanje, strpljenje, „vetar u leđa“ za svaku ideju, zajedničko radovanje uspesima i lepim trenucima i snagu da se krene dalje kada stvari baš i nisu išle kako bismo voleli. Hvala za otvaranje vrata na putu nauke, prvi i svaki sledeći korak, nepresušnu energiju, volju, zainteresovanost i upornost. Biti saradnik profesora Kostića je životna privilegija, ne samo zbog toga što sam, kao i generacije doktora na Klinici za neurologiju, imala pred sobom savršen uzor u pogledu znanja i moralnih vrednosti, već i zbog toga što nas je naučio onom najvrednijem - da među sobom, pored kolegijalnih, izgradimo i održavamo najbliže prijateljske veze.

Profesorki Marini Svetel se zahvaljujem na podršci još iz studentskih dana, velikom znanju koje mi je prenela ne samo iz oblasti parkinsonizama, već i nevoljnih pokreta uključujući distoniju, tremor, horeju i aplikaciju botulinskog toksina. Hvala Vam profesorka na velikoj pomoći tokom regrutacije pacijenata za ovo istraživanje, za svaku reč ohrabrenja na ovom putu i za Vašu istrajnost u svemu kojoj ću uvek težiti.

Veliko hvala profesorki Elki Stefanovoj na sugestijama, pomoći i strpljenju prilikom analize neuropsiholoških i psihijatrijskih podataka u ovom istraživanju. Hvala Vam za sve naučeno u oblasti demencija i parkinsonizma i za sve lepe i ali teške trenutke koje je bilo veliko zadovoljstvo podeliti sa Vama.

Profesorki Nataši Dragašević i docentu Igoru Petroviću se zahvaljujem na prijateljstvu, savetima, nesebičnoj podršci u svakom domenu izrade ove disertacije i u svakodnevnom radu. Hvala Vam što ste imali strpljenja i što ste baš uvek bili tu. Hvala Vam što znam da uvek na Vas mogu da se oslonim.

Profesorki Tatjani Pekmezović se zahvaljujem za veliku pomoć prilikom analiziranja podataka ovog istraživanja. Hvala Vam na vremenu i energiji posvećenju našim zajedničkim projektima, bez koje oni zasigurno ne bi imali ovakav kvalitet.

Neizmerno hvala mojim prijateljima i kolegama kliničkim asistentima dr Aleksandri Tomić, dr Gorani Mandić, dr Milici Ječmenici Lukić, dr Tanji Stojković, dr Vladani Marković, dr Nikoli Kresojeviću i dr Saši Radovanoviću (poređano po abecednom redu jer bi bilo koji drugi redosled bio nepošten) na svemu što ste tokom ovih 10 sjajnih i uzbudljivih godina uradili za mene. Bilo je ogromno zadovoljstvo raditi i družiti se sa Vama i radujem se svim našim budućim poduhvatima.

Na kraju, zahvaljujem se mojoj porodici, najviše roditeljima i suprugu, koji su mi osnovno uporište, koji su uvek snažno „držali pesnice“, najviše se radovali i bili najponosniji na postignute male i malo veće uspehe. Bez te ljubavi i tih „čvrsto stegnutih pesnica“ sigurno ne bih bila ovde gde sam sada.

Sažetak

Uvod: Prospektivne studije prirodnog toka Parkinsonove bolesti (PB) u ranom stadijumu su retke. Nekoliko grupa istraživača u svetu je oformilo kohorte pacijenata sa PB koji se prate prospektivno sa ciljem boljeg definisanja kliničkih elemenata koji karakterišu rani stadijum bolesti, među kojima se kao najveća izdvaja međunarodna multicentrična prospektivna opservaciona studija PPMI (*Parkinson's Progression Markers Initiative*; <https://www.ppmi-info.org>), koja je u poslednjih nekoliko godina iznedrila važne rezultate koji su značajno doprineli razumevanju prirodnog toka rane faze PB. Ipak, ovakva prospektivna istraživanja su malobrojna i potrebni su dodatni naponi u ovom pravcu.

Ciljevi: Cilj našeg istraživanja bilo je definisanje kliničkih karakteristika PB u inicijalnom motornom stadijumu hemiparkinsonizma u odnosu na zdrave ispitanike (ZK), prospektivno praćenje napredovanja kliničkih simptoma PB tokom 3 odnosno 5 godina za određene domene i ispitivanje funkcionalnih abnormalosti mozga metodom funkcionalne magnetne rezonancije u miru (fMR).

Materijal i metode: Konsekutivni pacijenti sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma (Hoehn i Yahr stadijum 1) i trajanjem bolesti kraćim od 2 godine regrutovani na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije tokom 2011. i 2012. godine su uključeni u ovo prospektivno istraživanje. Pacijenti su u trenutku uključivanja u studiju poređeni sa ZK koje se prema godinama, polu i obrazovanju nisu razlikovale od pacijenata sa PB. Pacijenti sa PB su potom praćeni u godišnjim intervalima. Za pojedine domene su drugu kontrolnu grupu činili pacijenti u uznapređovalom stadijumu PB koji su takođe praćeni u godišnjim intervalima za potrebe drugog istraživanja koje je istovremeno sprovedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Istraživanje predstavljeno u ovoj doktorskoj disertaciji je deo prospektivne studije koja je u toku. Pacijenti (i ZK, a za pojedine domene i kontrolna grupa pacijenata sa PB u uznapređovalom stadijumu) su ispitivani pomoću ekstenzivne baterije testova za procenu kliničkih simptoma PB (nije primenjivano na ZK), psihijatrijskih upitnika za procenu depresivnosti, anksioznosti, apatije, halucinacija i drugih neuropsihijatrijskih simptoma (NPS), upitnika za poremećaj kontrole impulsa, upitnika za procenu nemotornih simptoma, poremećaja spavanja, ekstenzivne baterije neuropsiholoških testova sa po dva testa za ispitivanje svakog od pet kognitivnih domena, upitnika za procenu autonomne disfunkcije i upitnika za procenu kvaliteta života. Ispitivanje hoda vršeno je pomoću GAITRite elektronske trake (*CIR Systems, Havertown, PA, USA*). Neuroradiološko ispitivanje mozga je vršeno na aparatu od 1.5 T Philips Achieva, a procesiranje snimaka i napredne metode fMR su sprovedene u *Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele*, Milano, Italija

Rezultati: U istraživanje je inicijalno uključeno 112 pacijenata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma i 107 ZK. Broj uključenih pacijenta je varirao zavisno od dostupnosti podataka za ispitivani domen (ispitivanje motornih simptoma, nemotornih simptoma, kognitivnih poremećaja, psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spavanja, poremećaja kontrole impulsa, poremećaja autonomnog nervnog sistema, kvaliteta života i neuroradiološko ispitivanje). U istraživanje nemotornih simptoma i kvaliteta života uključeno je i 75 pacijenata u uznapređovaloj fazi PB koji su predstavljali kontrolnu grupu. Ovo istraživanje predstavlja kombinaciju studije preseka (pacijenti u ranoj fazi PB vs. ZK) i prospektivnu studiju praćenja pacijenata sa PB. Inicijalni simptom je kod većine pacijenata sa PB bio tremor koji se javljao najčešće na ruci. Kvantifikovana je progresija motornih simptoma PB u najranijem motornom stadijumu bolesti. Opservirani su sklonost na konverziji tremor dominantnog u nedeterminisani motorni fenotip i u fenotip sa dominantnom posturalnom nestabilnošću tokom tri godine praćenja, kao i javljanje blagih motornih komplikacija već u ranom motornom stadijumu bolesti. Fluktuacije motornog odgovora su bile češća komplikacija bolesti tokom prve tri godine praćenja u odnosu na diskinezije. Kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma koji

nisu bili lečeni dopaminergičkom terapijom pokazano je da je hod oštećen ali simetričan. Među parametrima hoda, dužina koraka je bila dominantno oštećena, dok je produženo vreme zamaha verovatno predstavljalo predznak posturalne asimetrije u ranoj fazi bolesti. Definisani su specifični laboratorijski parametri koji potencijalno mogu biti od koristi već na samom početku PB za diskriminaciju pacijenata koji će razviti frizing prvih pet godina trajanja bolesti. Blagi kognitivni poremećaj (BKP) koji zahvata više kognitivnih domena bio je relativno čest u inicijalnom motornom stadijumu PB. BKP u PB je bio povezan sa većom prevalencijom depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja u poređenju sa kognitivno neoštećenim pacijentima. Tokom praćenja pokazana je progresija kognitivnih poremećaja u multiplim domenima. Klaster analizom definisani blagi difuzni fenotip je imao bržu progresiju kognitivnih poremećaja u odnosu na predominantno motorni fenotip. Opservirana je visoka učestalost NPS u inicijalnom motornom stadijumu PB. Prisustvo apatije, noćnih problema sa spavanjem i prekomerne dnevne pospanosti je bilo prediktivno za odvajanje ispitanika u grupu obolelih od PB u odnosu na ZK. Depresivnost, apatija i halucinacije su progredirale vremenom, što nije bio slučaj sa anksioznošću. Poremećaji spavanja, uključujući poremećaje noćnog spavanja, poremećaj spavanja u REM fazi i prekomernu dnevnu pospanost, su bili blagi, ali su takođe progredirali u pogledu učestalosti i težine tokom tri godine praćenja. Učestalost i kompleksnost podtipova poremećaja kontrole impulsa (PKI) u ranoj fazi PB se povećavala tokom prvih pet godina. Specifični faktori rizika identifikovani za svaki podtip PKI ukazuju na heterogenost ovog poremećaja. Simptomi disautonomije su bili blagi ali česti u inicijalnom motornom stadijumu PB i napredovali su u pogledu učestalosti i težine, naročito unutar prve dve godine od postavljanja dijagnoze. Nemotorni, naročito NPS bili su povezani sa različitim aspektima autonomne disfunkcije, podržavajući nemotorno grupisanje (klasterovanje) u PB. Uticaj dopaminergičke terapije na simptome disautonomije je bio ograničen, sa izuzetkom simptoma kardiovaskularne disfunkcije. Pacijenti u inicijalnoj motornoj fazi PB su imali lošiji kvalitet života u odnosu na ZK, a bolji u odnosu na pacijente u uznapredovaloj fazi PB. NMS, naročito depresija i anksioznost, ali ne i poremećaji spavanja, su bili značajni prediktori lošijeg kvaliteta života u ranoj fazi PB. Funkcionalne abnormalnosti kortiko-strijato-talamičkih mreža su bile prisutne kod pacijenata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma, prethodile su pojavi motornih simptoma na suprotnoj strani tela i bile su podložne promenama pod dejstvom levodope. Levodopa kod pacijenata u inicijalnoj fazi PB verovatno utiče na kompenzatorne mehanizme kojima se nadomešćuju rana funkcionalna oštećenja među kojima je i povećanje funkcionalne povezanosti talamusa.

Zaključci: Poznavanje prirodnog toka PB u ranom motornom stadijumu omogućava adekvatno prepoznavanje simptoma PB i njihovo blagovremeno lečenje, čime se omogućava prevencija onesposobljenosti i doprinosi se boljem kvalitetu života. Doprinos naprednih vizuelizacionih tehnika, kao što je fMR u miru, je u određivanju funkcionalno oštećenih regiona mozga u stadijumu hemiparkinsonizma, čime se omogućava bolje razumevanje patološke osnove PB.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, rani stadijum, hemiparkinsonizam, motorni simptomi, nemotorni simptomi, progresija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neuronauke

Abstract

Introduction: Several groups of investigators worldwide recruited patients with early PD in prospective studies aiming to better elucidate clinical symptoms and signs in early disease stages. Among these, PPMI study (*Parkinson's Progression Markers Initiative*; <https://www.ppmi-info.org>) is the largest multicenter observational study that recently provided important results regarding the natural history of early PD. However, well designed prospective studies in this population are rare and more efforts are needed.

Goals: To describe clinical characteristics of PD in the early motor stage of hemiparkinsonism compared to healthy controls (HC), to define natural history of early PD over 3 or 5 years (depending on domain) in a prospective manner and to study functional brain abnormalities in PD patients using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Material and Methods: Consecutive patients diagnosed with PD in the stage of hemiparkinsonism (Hoehn and Yahr stage 1) and disease duration shorter than 2 years were recruited at Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia during 2011. and 2012. At baseline evaluation, patients with PD were compared to HC matched with PD patients according to age, sex and education. Patients with PD were then prospectively followed up in yearly intervals. For several domains of interest, patients with advanced PD recruited for another research project conducted at the same time at Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia served as another reference group for early PD patients. Patients with PD (and HC, as well as advanced PD patients for selected domains) were evaluated using an extensive battery of tests. Scales evaluating clinical signs and symptoms of PD, psychiatric scales evaluating global psychiatric burden, depression, anxiety, apathy and visual hallucinations, scales assessing impulse control behaviors (ICB), nonmotor symptoms, sleep disturbances, autonomic dysfunction and quality of life were used to address respective domains in patients with PD and HC (where applicable). An extensive battery of neuropsychological tests with two tests for each cognitive domain was applied in patients with PD and HC. Gait evaluation was performed using the GAITRite electronic system (CIR Systems, Havertown, PA, USA). Neuroimaging was performed at 1.5 T Philips Achieva MRI. Postprocessing of images and fMRI were performed at Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milan, Italy.

Results: A total of 112 patients with PD at the stage of hemiparkinsonism and 107 HC were included at baseline. Number of patients included in the analyses of different domains (evaluation of motor and nonmotor symptoms, cognitive disturbances, psychiatric and sleep problems, ICB, autonomic dysfunction, quality of life or neuroimaging) varied depending on data availability. In addition, a total of 75 patients with advanced PD were included as a reference group for the analysis of nonmotor symptoms and quality of life. This is a cross sectional study at baseline (early PD patients vs. HC) and a prospective observational study of patients with early PD. The most frequent initial symptom of PD was hand tremor. Progression of motor symptoms in the initial motor stage of disease was quantified. A trend towards phenotypic conversion of the tremor dominant form of PD to the postural instability gait disorder form was observed within first 3 years. Mild motor complications were already present at the early disease stage. Motor fluctuations were more frequent compared to dyskinesia. Gait in drug naïve early PD patients was altered by symmetric. Among gait parameters, stride length was mainly affected, whereas a prolonged swing time referred to possible early postural asymmetry. Specific laboratory parameters were defined as potential predictors of freezing of gait after 5 years of disease duration. Mild cognitive impairment (MCI) in multiple domains was relatively frequent in early disease stages. MCI was associated with depression, anxiety and sleep disturbances. Progression of cognitive decline in multiple domains was observed over time. Cluster analysis revealed a mild diffuse motor phenotype of PD that gained more cognitive problems over 3-year follow up compared to mild predominantly motor phenotype.

High prevalence of psychiatric disturbances was observed. Apathy, nighttime sleep problems and excessive daytime sleepiness were predictive for classification of individuals into the PD group vs. HC. Over time, depression, apathy, and hallucinations, but not anxiety became more frequent. Sleep problems, including nighttime sleep disturbances, REM sleep behavior disorder and excessive daytime sleepiness also progressed over 3 years. An increased prevalence and complexity of ICB was observed over first 5 years from disease onset. Specific risk factors were defined for each ICB subtype suggesting a heterogeneity of this entity. Dysautonomia symptoms were frequent but mild in the initial motor stage of PD and progressed in terms of frequency and severity, yet remaining mild, particularly within first 2 years from onset. Nonmotor and specifically psychiatric symptoms were associated with different domains of autonomic dysfunctions, supporting a clustering of nonmotor symptoms in early PD. Limited effect of dopaminergic medications was observed, with an exception of cardiovascular dysautonomia symptoms that were influenced by these medications. Quality of life in patients with early PD was poor compared to HC, but better compared to patients with advanced PD. NMS, particularly depression and anxiety, but not sleep problems, were predictors of poorer quality of life in patients with early PD. Functional abnormalities of cortico-striato-thalamic network were present in the early motor stage of PD prior to the onset of motor symptoms of the contralateral side of body and were partially modifiable by levodopa. Levodopa might be able to modify the compensatory mechanisms for early functional brain impairments including increased functional connectivity of thalamus.

Conclusions: This natural history study provides insights about the frequency and severity of a range of motor and nonmotor symptoms in early PD allowing for their better recognition and timely treatment that may prevent disability and improve quality of life. The contribution of advanced MRI techniques, such as fMRI at rest, is in determining functionally damaged regions of the brain in patients with early PD, thus enabling better understanding of the pathological underpinnings of PD.

Key words: Parkinson's disease, early stage, hemiparkinsonism, motor symptoms, nonmotor symptoms, progression

Scientific area: Medicine

Special scientific topic: Neuroscience

SADRŽAJ

1. UVOD.....	11
1.1. Definicija, epidemiologija i neuropatologija Parkinsonove bolesti.....	11
1.2. Dijagnoza Parkinsonove bolesti.....	13
1.3. Heterogenost kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti.....	17
1.4. Definicija rane faze Parkinsonove bolesti.....	19
1.5. Kliničke manifestacije rane faze Parkinsonove bolesti.....	20
1.5.1. Motorni simptomi i poremećaji hoda.....	20
1.5.2. Nemotorni simptomi.....	21
1.5.3. Kognitivni poremećaji.....	22
1.5.4. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji spavanja.....	23
1.5.5. Poremećaj kontrole impulsa.....	25
1.5.6. Poremećaji autonomnog nervnog sistema.....	26
1.6. Kvalitet života.....	27
1.7. Neuroimidžing biomarkeri rane faze Parkinsonove bolesti.....	27
2. CILJEVI.....	29
3. MATERIJAL I METODE.....	30
3.1. Selekcija ispitanika.....	30
3.1.1. Pacijenti u ranoj fazi Parkinsonove bolesti.....	30
3.1.2. Kontrolna grupa zdravih dobrovoljaca.....	30
3.1.3. Kontrolna grupa pacijenata u uznapredovaloj fazi Parkinsonove bolesti.....	30
3.2. Mesto istraživanja.....	31
3.3. Dizajn studije.....	31
3.4. Instrumenti merenja kod pacijenata.....	31
3.4.1. Kliničko ispitivanje.....	31
3.4.1.1. Demografski podaci i osnovne kliničke karakteristike.....	31
3.4.1.2. Motorni simptomi i poremećaji hoda.....	31
3.4.1.3. Nemotorni simptomi.....	33
3.4.1.4. Kognitivni profil.....	34
3.4.1.5. Psihijatrijski profil i poremećaji spavanja.....	35
3.4.1.6. Poremećaji kontrole impulsa.....	37
3.4.1.7. Poremećaji autonomnog nervnog sistema.....	39
3.4.2. Ispitivanje kvaliteta života.....	39
3.4.3. Neuroradiološko ispitivanje.....	40
3.4.3.1. Akvizicija MR.....	40
3.4.3.2. Analiza MR.....	41
3.4.3.3. Preprocesiranje fMR u miru.....	41
3.4.3.4. Ispitivanje funkcionalne povezanosti.....	41
3.4.3.5. Ispitivanje atrofije sive mase: morfometrija zasnovana na vokselu.....	42
3.4.3.6. Ispitivanje oštećenja bele mase: prostorna statistika bazirana na analizi traktova.....	43
3.5. Instrumenti merenja kod kontrolne grupe zdravih dobrovoljaca.....	43
3.5.1. Demografski podaci.....	43
3.5.2. Nemotorne manifestacije u sklopu starenja.....	43
3.5.3. Ispitivanje hoda.....	44
3.5.4. Ispitivanje kvaliteta života.....	44
3.6. Instrumenti merenja kod kontrolne grupe pacijenata u uznapredovaloj fazi Parkinsonove bolesti.....	44
3.7. Statistička analiza.....	44
4. REZULTATI.....	46
4.1. Presečna studija kliničkih karakteristika Parkinsonove bolesti u inicijalnom motornom stadijumu.....	46
4.1.1. Ispitivanje motornih simptoma i poremećaja hoda.....	46
4.1.2. Ispitivanje nemotornih simptoma.....	50
4.1.3. Ispitivanje kognitivnih poremećaja.....	54
4.1.4. Ispitivanje psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spavanja.....	59
4.1.5. Ispitivanje poremećaja kontrole impulsa.....	62
4.1.6. Ispitivanje autonomne disfunkcije.....	66
4.1.7. Ispitivanje kliničkih karakteristika pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su heterozigotni nosioci <i>GBA</i> mutacije.....	68

4.2. Prospektivna studija napredovanja kliničkih karakteristika Parkinsonove bolesti u ranoj fazi	70
4.2.1. Ispitivanje napredovanja motornih simptoma i poremećaja hoda	70
4.2.2. Ispitivanje napredovanja nemotornih simptoma	80
4.2.3. Ispitivanje napredovanja kognitivnih poremećaja	84
4.2.4. Ispitivanje napredovanja psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spavanja	90
4.2.5. Ispitivanje napredovanja poremećaja kontrole impulsa	92
4.2.6. Ispitivanje napredovanja autonomne disfunkcije	101
4.2.7. Ispitivanje napredovanja kliničkih karakteristika pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su heterozigotni nosioci <i>GBA</i> mutacije	106
4.3. Ispitivanje kvaliteta života u inicijalnom motornom stadijumu Parkinsonove bolesti	106
4.4. Ispitivanje kortiko-strijato-talamičkih veza pomoću fMR u inicijalnom motornom stadijumu Parkinsonove bolesti	107
5. DISKUSIJA	117
6. ZAKLJUČCI	134
7. LITERATURA	136

1. UVOD

1.1. Definicija, epidemiologija i neuropatologija Parkinsonove bolesti

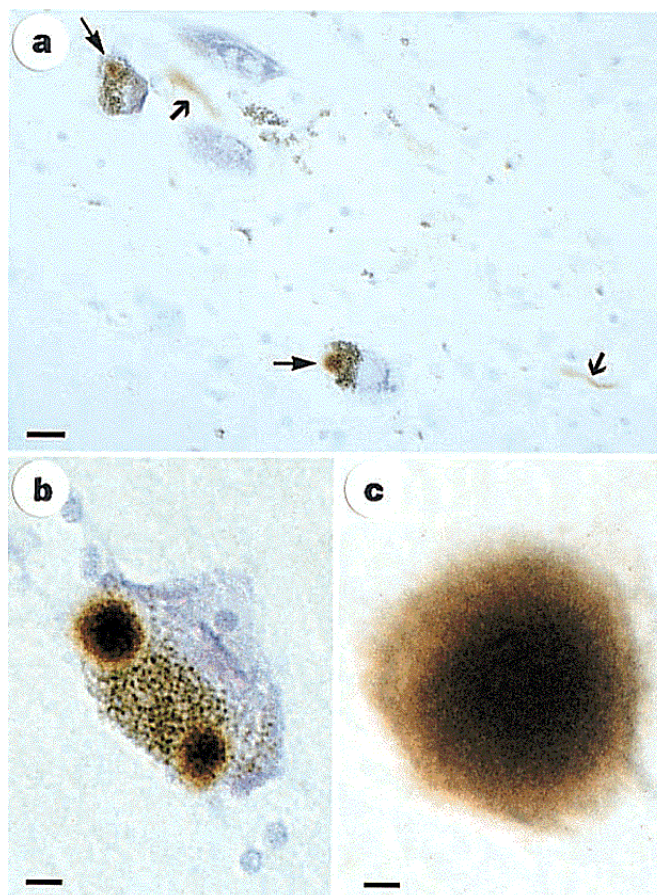
Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest koja se klinički karakteriše prisustvom sindroma parkinsonizma, odnosno trijasa kardinalnih motornih simptoma uključujući bradikineziju, tremor i rigiditet, a patohistološki gubitkom dopaminergičkih neurona *pars compacta* supstancije nigre (SN) i nakupljanjem agregata α -sinukleina u formi *Lewy*-jevih tela (LT) u SN i drugim regionima mozga.^{1,2}

PB je najčešća među bolestima koje se manifestuju parkinsonizmom, u koje se ubrajaju i multipla sistemska atrofija (MSA), progresivna supranuklearna paraliza (PSP), kortikobazalni sindrom, demencija sa *Lewy*-jevim telima (DLT), vaskularni parkinsonizam, simptomatski i jatrogeni parkinsonizam i druge. To je najčešće neurodegenerativno oboljenje posle Alchajmerove bolesti. Prevalencija PB je u porastu poslednjih godina zbog produženja životnog veka i boljeg dijagnostikovanja bolesti. U 2016. godini prevalencija PB je iznosila je 94 na 100 000, što je za 22% više u odnosu na 1990. godinu.³ Starost je glavni faktor rizika za PB. U Roterdamskoj studiji na približno 7000 ispitanika prevalencija PB je u starosnoj grupi od 55 do 64 godine iznosila 0.5%, od 65 do 74 godine 1%, od 75 do 84 godine 3.1% i čak 4.3% kod osoba starosti od 85 do 94 godine.⁴ Incidencija PB iznosi 8.6 do 19 na 100 000 stanovnika u severnoameričkoj i evropskim populacijama.⁵

Prvi simptomi PB se javljaju oko 60. godine života, a češće oboljevaju muškarci (odnos muškaraca i žena je 1.4:1.0).³ Prosečno preživljavanje pacijenata sa PB je kraće u poređenju sa opštom populacijom.^{6,7} U Sidnejskoj studiji u kojoj su praćeni novodijagnostikovani pacijenti sa PB je nakon 20 godina bolesti preminulo 74% pacijenata.⁸ U autopsijskim serijama prosečno preživljavanje pacijenata sa PB iznosi 6.9 to 14.3 godina, a preživljavanje se smanjivalo za 5% tokom svake godine trajanja bolesti.⁷ Starije životno doba u trenutku oboljevanja i demencija su prediktori kraćeg preživljavanja kod pacijenata sa PB.⁷

Naveći broj pacijenata sa PB ima idiopatsku formu bolesti, dok manje od 5% pripada monogenetskim formama koje retko imaju jasno familijarno grupisanje. Do sada je identifikovano 15 gena čije mutacije dovode do monogenetskih formi i preko 40 nezavisnih lokusa koji su faktori rizika sa sporadičnu PB.⁹ Najčešća mutacija koja u svojoj heterozigotnoj formi predstavlja faktor rizika za oboljevanje od PB je u *GBA* genu koji kodira za β -glukocerebrozidazu.¹⁰ Homozigotna mutacija u ovom genu uzrokuje Goševu bolest koja se karakteriše deficitom ovog enzima ali i većom verovatnoćom oboljevanja od PB u odnosu na opštu populaciju.¹¹ Izloženost pesticidima i teškim metalima povećava rizik od PB, dok pušenje i kofein smanjuju rizik u nekim studijama.¹²

PB pripada sinukleinopatijama, grupi bolesti koje nastaju usled patološke agregacije i nakupljanja proteina α -sinukleina, u koje se još ubrajaju MSA, DLT i izolovani autonomni poremećaj. Agregacija presinaptičkog proteina α -sinukleina i formiranje LT predstavljaju ključni patofiziološki process u PB. LT su intraćelijske inkluzije čiji je glavni konstituent α -sinuklein (Slika 1).¹³ Pored LT, u PB postoji akumulacija Levijevih neurita koji sadrže α -sinuklein, vretenastog su oblika i predstavljaju distrofični intraćelijski process.



Slika 1. *Substantia nigra* sa Levijevim telima kod pacijenata sa PB: a) dve pigmentne nervne ćelije (označene tanjim strelicama) sa α -sinuklein pozitivnim LT i Levi neuriti (označeni debljim strelicama), b) pigmentna nervna ćelija sa α -sinuklein pozitivnim LT, c) α -sinuklein pozitivno ekstracelularno LT (preuzeto iz ¹³)

U PB postoji selektivna zahvaćenost pigmentnih neurona SN i predilekcionih ekstranigralnih struktura patologijom LT. Prema hipotezi Braak i sar.¹⁴ LT u mozgu u PB imaju ascedentni put širenja od prednjeg olfaktivnog nukleusa, olfaktivnog bulbusa, dorzalnog motornog jedra n. vagusa i intermedijarne retikularne zone (stadijum 1), preko kaudalnog *nc. raphe*, gigantocelularnog retikularnog nukleusa i *locus-a coeruleus-a* (stadijum 2), *pars compacta* SN (stadijum 3), kortikalnih regiona temporalnog mezokorteksa i alokorteksa (stadijum 4), do zahvatanja širokih delova neokorteksa (stadijumi 4-5).¹⁴ Degeneracija nedopaminergičkih ekstranigralnih regiona je u osnovi oštećenja serotonergičke (*nc. raphe*), noradrenergičke (*locus coeruleus*) i holinegičke (*nc. basalis Meynerti*) neurotransmisije. Prodromalni simptomi PB dovode se u vezu sa patološkim promenama u moždanom stablu i centralnim strukturama autonomnog nervnog sistema (ANS). Hiposmija, opstipacija i poremećaj spavanja u REM fazi (RBD, engl. *REM sleep behavior disorder*) predstavljaju korelat neuropatoloških promena u stadijumu 1. Ascedentno širenje patologije LT na jedra *raphe* i *locus coeruleus* u vezi je sa pojavom depresije, kognitivnih smetnji i frizinga. Motorni simptomi nastaju u stadijumu 3 kada je više od 70% dopaminergičkih neurona *par compacta* SN degenerisano, a kompenzacioni mehanizmi koji nadomešćuju ovaj gubitak istrošeni.² Kortikalna patologija u stadijumima 4 i 5 je u osnovi demencije i psihoze u PB. Kod pacijenata sa demencijom i PB postoji oštećenje holinergičke transmisije iz *nc. basalis Meynerti*. Pored patologije α -sinukleina, u PB postoji i nakupljanje β -amiloida i vaskularno oštećenje. Veće opterećenje amiloidnom i vaskularnom patologijom u vezi je sa ranijim kognitivnim

promenama u PB.¹⁵ Očekivano, zajedničko za simptome koji nastaju usled degeneracije ekstranigralnih struktura je da ne reaguju na dopaminergičku terapiju.^{12,14}

1.2. Dijagnoza Parkinsonove bolesti

Najčešće korišćeni klinički kriterijumi za postavljenje dijagnoze PB su *UK Parkinson's Disease Brain Bank* kriterijumi, prema kojima se PB definiše na osnovu kombinacije kardinalnih motornih znakova (bradikinezija, rigiditet, tremor i posturalna nestabilnost), podržavajućih kriterijuma kao što je na primer odličan odgovor na levodopu i isključujućih kriterijuma (Tabela 1).¹⁶ *Post mortem* nalaz prisustva LT i degeneracije dopaminergičkih neurona SN krajnji arbitar, odnosno zlatni standard dijagnoze prema klasičnoj definiciji.¹⁷

Dokazi iz kliničkih, genetskih i patohistoloških studija doveli su do preispitivanja klasične definicije PB. Prvo, kliničku prezentaciju PB, pored sindroma parkinsonizma, čini i niz nemotornih simptoma (NMS). Skorašnja istraživanja bazirana na analizi udruženog javljanja motornih i nemotornih simptoma bez prethodne hipoteze („*data/driven approach*“) ili na empirijskoj podeli u grupe na osnovu kliničke opservacije, na primer, starosti na početku bolesti ili predominantnog motornog fenotipa, su pokazala veoma izraženu heterogenost kliničke prezentacije PB i sugerisala formiranje kliničkih podtipova koji se karakterišu različitim kombinacijama motornih i nemotornih manifestacija.¹⁸ Iako brojni, dokazi još uvek nisu dovoljno robustni da za predlaganje formalne reklasifikacije PB.¹⁵

Drugo, sa neuropatološkog stanovišta, odsustvo LT kod pacijenata sa kliničkom slikom PB koji su nosioci *parkin* i *LRRK2* mutacija, a njihovo prisustvo kod obolelih od genetskih sindroma koji ne odgovaraju PB, kao što je neurodegeneracija vezana za mitohondrijski membranski protein¹⁹ sugerišu da LT nisu specifičan patognomoničan nalaz za PB i da se dijagnoza može postaviti i u njihovom odsustvu. Incidentalni nalaz LT kod 10-15% zdravih osoba starijih od 60 godina u odsustvu neurodegeneracije (nazvano incidentalnom bolešću LT), otvara pitanje da li su LT deo normalnog procesa starenja ili se radi o prekliničkom stadijumu PB.^{20,21}

Tabela 1. Klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB prema *UK Parkinson's disease Brain Bank* ¹⁶

Korak 1: Dijagnoza sindroma parkinsonizma
Bradikinezija +
Barem jedan znak od navedenih:
Rigiditet Tremor u miru frekvence 4-6Hz Posturalna nestabilnost (koja nije izazvana primarnom vestibularnom, cerebelarnom, proprioceptivnom ili disfunkcijom vida)
Korak 2: Ekskluzioni kriterijumi
Ponavljani moždani udari sa stepenastom progresijom simptoma parkinsonizma Ponavljane povrede glave Anamnestički podaci o encefalitisu Okulogirne krize Lečenje neurolepticima na početku simptoma Više od jednog obolelog člana porodice Dugotrajna remisija Striktno unilateralni znaci nakon 3 godine trajanja Supranuklearna paraliza pogleda Cerebelarni znaci Rana teška autonomna disfunkcija Rana teška demencija sa poremećajem pamćenja, jezika i praksije Prisutan znak Babinskog Prisustvo cerebralnog tumora ili komunikantnog hidrocefalusa na KT-u mozga Negativan odgovor na visoke doze levodope (ako je isključena malapsorpcija) Izloženost MPTP
Korak 3: Podržavajući prospektivni pozitivni kriterijumi (tri ili više potrebna za definitivnu dijagnozu PB u kombinaciji sa simptomima iz koraka 1)
Unilateralni početak Prisustvo tremora u miru Progresivni poremećaj Perzistentna asimetrija sa većom zahvaćenošću strane na kojoj je bolest počela Odličan odgovor na levodopu (70–100% poboljšanje) Ozbiljna levodopom izazvana horea Pozitivan odgovor na levodopu u trajanju dužem od 5 godina Trajanje bolesti duže od 10 godina

MTPT = 1-methyl-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, KT = kompjuterizovana tomografija

Nova saznanja dovela su do redefinicije PB od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete (engl. *International Parkinson and Movement Disorder Society*) u formi novih kliničkih kriterijuma za PB²² (Tabela 2) koji, pored neophodnog motornog sindroma parkinsonizma prepoznaju i NMS. Pored toga, definisani su i Istraživački kriterijumi za prodromalnu PB,²³ koji takođe se u velikoj meri baziraju na prisustvu NMS. Aktuelno shvatanje PB podrazumeva podelu rane faze bolesti na: (1) preklinički stadijum, kada je neurodegenerativni proces započet, ali nema kliničkih simptoma i znakova (2) prodromalnu PB, kada su simptomi i znaci bolesti prisutni, ali nedovoljni da bi se postavila klinička dijagnoza (3) kliničku PB, koja se zasniva na prisustvu klasičnih motornih znakova.¹⁵

Tabela 2. Klinički dijagnostički kriterijumi za PB preporučeni od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete²²

<p>Esencijalni kriterijum je parkinsonizam, koji se definiše kao bradikineza udružena sa najmanje jednim od tremora u miru i rigiditeta. Ispitivanje svih kardinalnih manifestacija treba da se sprovede na način koji je opisan u Unificiranoj skali PB preporučenoj od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete.²⁴ Kada je postavljena dijagnoza parkinsonizma:</p> <p>Dijagnoza klinički potvrđene PB zahteva:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. odsustvo apsolutnih isključujućih kriterijuma 2. najmanje dva podržavajuća kriterijuma i 3. odsustvo „crvenih zastavica”* <p>Dijagnoza klinički verovatne PB zahteva:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. odsustvo apsolutnih isključujućih kriterijuma 2. prisustvo „crvenih zastavica” koji su balansirane sa podržavajućim kriterijumima ako je prisutna jedna „crvena zastavica”, mora biti prisutan makar jedan podržavajući kriterijum ako su prisutne dve „crvene zastavice”, potrebna su makar dva podržavajuća kriterijuma <p>U ovoj kategoriji nije dozvoljeno prisustvo više od 2 crvene zastavice</p>
<p>Podržavajući kriterijumi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jasan i dramatičan pozitivan odgovor na dopaminergičku terapiju. Po započinjanju lečenja, pacijent se vraća na nivo normalnog ili skoro normalnog funkcionisanja. U nedostatku jasno dokumentovanog inicijalnog odgovora na levodopu, dramatičan odgovor podrazumeva: <ol style="list-style-type: none"> a) Značajno poboljšanje sa povećanjem i značajno pogoršanje sa smanjenjem doze lekova. Blage promene se ne računaju. Promene treba dokumentovati ili objektivno (>30% na UPDRS-III skali sa promenom terapije) ili subjektivno (na osnovu anamnestičkih podataka dobijenih od pouzdanog pacijenta ili negovatelja). b) Jasne i izražene <i>on-off</i> fluktuacije koje u nekom trenutku moraju uključiti i predvidiv <i>wearing-off</i> nakon na kraju delovanja doze. 2. Prisustvo levodopom indukovanih diskinezija. 3. Tremor ekstremiteta u miru dokumentovan kliničkim pregledom (tokom ranijih ili aktuelnog pregleda). 4. Prisustvo hiposmije ili znakova simpatetičke denervacije miokarda na MIBG-Spect.
<p>Apsolutni isključujući kriterijumi: Prisustvo bilo koje od ovih karakteristika isključuje PB:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jasni cerebelarni znaci kao što su ataksičan hod, ataksija ekstremiteta i cerebelarni okulomotorni poremećaji (na primer, perzistentan nistagmus koji se održava pri pogledu, makro „square wave” trzajevi, hipermetrijske sakade) 2. Supranuklearna verikalna pareza pogleda na dole ili usporenje vertikalnih sakada pri pogledu na dole 3. Dijagnoza verovatne bihevioralne varijate frontotemporalne demencije ili primarno progresivne afazije, definisane prema konsenzus kriterijumima²⁵ u prvih 5 godina od početka bolesti 4. Izolovan parkinsonizam donje polovine tela koji traje duže od 3 godine 5. Lečenje sa blokatorima dopaminskih receptora ili lekovima koji smanjuju količinu dopamina u dozama i u trajanju koje odgovara parkinsonizmu indukovanom lekovima

6. Odsustvo jasnog odgovora na visoke doze levodope uprkos najmanje umerenom stepenu težine bolesti
7. Jasan kortikalni gubitak senzibiliteta (na primer, grafestezija, stereognozija sa očuvanim primarnim senzornim modalitetima), jasna ideomotorna apraksija ekstremiteta, ili progresivna afazija
8. Normalan funkcionalan imidžing presinaptičkog dopaminergičkog sistema
9. Dokumentovan alternativni uzrok za koji je poznato da izaziva parkinsonizam a koji se dovodi u vezu sa pacijentovim simptomima ili mišljenje eksperta da, nakon sprovedenih svih dijagnostičkih procena smatra da se verovatnije radi o alternativnom sindromu a ne PB

Crvene zastavice*

1. Rapidna progresija poremećaja hoda koja zahteva stalno korišćenje kolica unutar prvih 5 godina od početka bolesti.
2. Potpuno odsustvo progresije motornih simptoma i znaka unutar 5 godina ili duže osim ukoliko je ono uzrokovano terapijom.
3. Rani bulbarni poremećaji: teška disfonija ili dizartrija (govor je nerazumljiv većinu vremena) ili teška disfagija (koja zahteva pasiranu hranu, nazogastričnu sondu ili gastrostomu) unutar prvih 5 godina od početka bolesti.
4. Inspiratorni respiratorni poremećaji: dnevni ili noćni inspirijumski stridor ili česti inspirijumski uzdasi.
5. Teška autonomna disfunkcija u prvih 5 godina bolesti, koja uključuje:
 - a) ortostatsku hipotenziju²⁶ - ortostatski pad arterijskog pritiska za >30 mmHg sistolnog i >15 mmHg dijastolnog unutar 3 minuta stajanja u odsustvu dehidracije, lekova ili drugih bolesti kojima se može objasniti autonomna disfunkcija,
 - b) tešku urinarnu retenciju ili inkontinenciju u prvih 5 godina bolesti (isključujući dugogodišnju stres inkontinenciju kod žena). Kod muškaraca retencija urina ne sme biti uzrokovana bolešću prostate, a mora biti udružena sa erektilnom disfunkcijom.
6. Ponavljani padovi (>1 godišnje) usled nestabilnosti unutar prve 3 godine od početka bolesti.
7. Nproporcionalni antekolis (distonički) ili kontrakture šaka i stopala unutar prvih 10 godina od početka bolesti.
8. Odsustvo bilo kog od čestih NMS unutar uprkos trajanju bolesti od 5 godina, uključujući poremećaje spavanja (insomnia po tipu poremećaja održavanja sna, preterana dnevna pospanost, poremećaj spavanja u REM fazi), autonomnu disfunkciju (opstipacija, urgencija mokrenja tokom dana, simptomatska ortostaza), hiposmiju ili psihijatrijske poremećaje (depresija, anksioznost i halucinacije).
9. Na drugi način neobjašnjeni znaci oštećenja piramidnog trakta definisani kao piramidna slabost ili jasno pojačani patološki refleksi (isključujući blagu asimetriju refleksa i izolovani ekstenzorni plantarni odgovor).
10. Bilateralni simetričan parkinsonizam. Pacijent ili negovatelj navode obostrani početak bolesti bez dominacije strane, koji se verifikuje kliničkim pregledom.

1.3. Heterogenost kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti

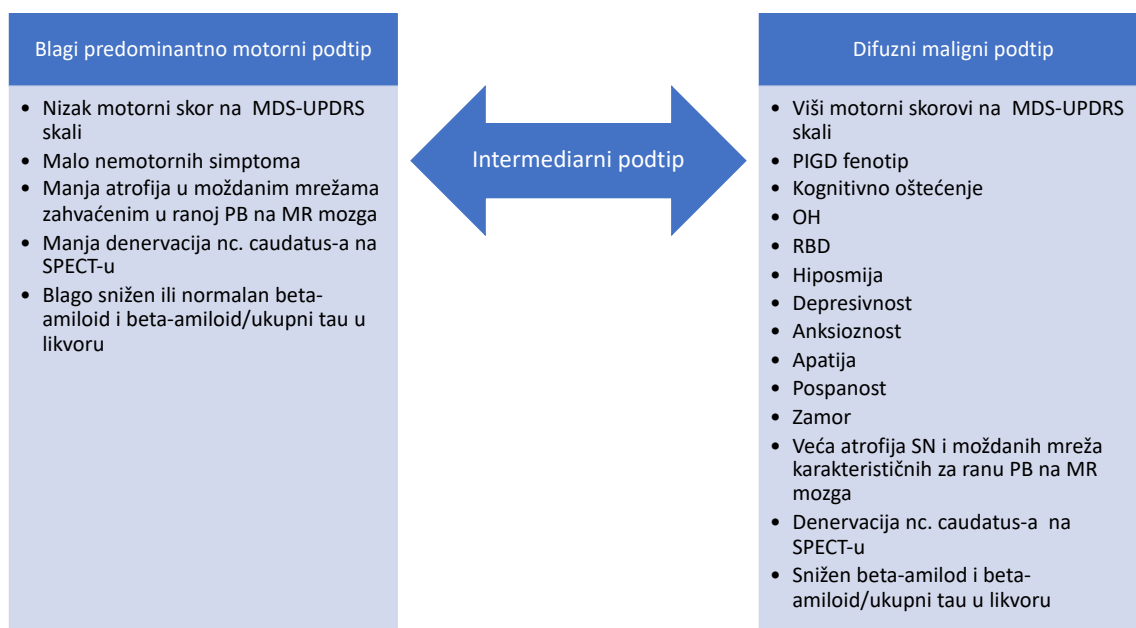
Heterogenost kliničkog ispoljavanja PB se ogleda u činjenici da spektar simptoma, kao i brzina napredovanja bolesti dramatično variraju među pacijentima. Definisane podtipove bolesti je od značaja za pronalaženje najbolje strategije lečenja. Klasične podele PB su bazirane na određenim kliničkim simptomima ili znakovima.²⁷ Prema vremenu početka bolesti pacijenti se arbitrarno dele na one sa 1) juvenilnim početkom (pre 21. godine), 2) ranim početkom (klasično između 21. i 40. godine²⁸ ili između 21. i 50-55. godine u nekim istraživanjima²⁹) i 3) kasnijim početkom bolesti (posle 55. godine). Pacijenti sa ranim početkom bolesti imaju sporiju progresiju, češće motorne fluktuacije i distonične diskinezije kao neželjene efekte dopaminergičke terapije, a ređe frizing, padove i demenciju.³⁰ U našoj presečnoj studiji u kojoj je bilo uključen 101 pacijent sa ranim početkom i 107 pacijenata sa kasnijim početkom PB pokazano je da su pacijenti sa ranim početkom bolesti imali češće sindrom nemirnih nogu i pojačano znojenje, dok su pacijenti sa kasnijim početkom bolesti imali češće prekomerno curenje pljuvačke, gubitak mirisa, noćuriju, zaboravnost, gubitak interesovanja, halucinacije, probleme sa koncentracijom, anksioznost, poremećaje libida i probleme pri seksualnim aktivnostima.²⁸

Jedna od najčešće korišćenih podela PB je prema dominantnom motornom fenotipu. Dva osnovna fenotipa PB su tremor dominantna forma i tremor nedominantna, odnosno forma u kojoj dominiraju posturalna nestabilnost i poremećaji hoda (PIGD; engl. *Postural instability gait disorder*), dok neki autori^{31,32} izdvajaju i nedeterminisanu formu PB koja se nalazi na fenotipskom spektru između ove dve forme. Sadašnja klasifikacija na tremor dominantnu i PIGD formu bolesti bazira se na motornim skorovima MDS-UPDRS skale. Janković i sar.³³ su još 1990. godine na osnovu podataka saklupljenih u okviru DATATOP multicentrične studije, u koju je bilo uključeno 800 nelečenih pacijenata u ranoj fazi PB sa ciljem ispitivanja efekta antioksidativnih lekova deprenila i tokoferola na progresiju bolesti, pokazali da su pacijenti sa PIGD formom bolesti imali više kognitivnih problema, češću depresivnost, gubitak motivacije i otežanije svakodnevno funkcionisanje u odnosu na pacijente sa tremorskom formom i istom dužinom trajanja bolesti (forme bolesti su bile definisane na osnovu skorova na UPDRS skali). Već na prvoj poseti neurologu pacijenti sa PIGD formom su u poređenju sa pacijentima sa tremorskom formom imali i lošiji kvalitet života.³⁴ Brojna kasnija istraživanja su potvrdila da pacijenti sa PIGD formom bolesti imaju češće kognitivne probleme i demenciju u odnosu na ostale forme motornog ispoljavanja bolesti. Udruženost poremećaja hoda, posturalnosti i demencije u okviru PIGD forme, dakle nedopaminergičkih simptoma, dovela je do pretpostavke o njihovoj zajedničkoj patofiziološkoj osnovi. U našem istraživanju pokazali smo da su pacijenti koji su imali kognitivne poremećaje u PB imali i teže, predominantno aksijalne motorne simptome ali i veći kardiovaskularni rizik. Viši aksijalni skor (izračunat prema UPDRS skali), starost, viši rizik za vaskularne bolesti (izračunat na osnovu prisustva faktora rizika prema *Framingham General Cardiovascular Disease* algoritmu, <http://www.Framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>) i veća zapremina lezija bele mase bili su prediktori demencije u PB u ovoj studiji.³² Motorni fenotip ima izvesno genetsko uporište, na primer, pokazano je da je PIGD fenotip češći kod nosioca LRRK2 G2019s mutacije sa ranijim početkom bolesti.²⁹

Još u DATATOP studiji izdvojila su se dva fenotipa PB nazvana malignim i benignim. Pacijenti sa malignom formom PB su bili oni kojima su simptomi trajali kraće od jedne godine i koji su za godinu dana progredirali do stadijuma Hoehn i Yahr 2.5 (koji označava prisustvo posturalne nestabilnosti), dok su pacijenti sa benignim fenotipom tokom četiri godine trajanja bolesti imali izuzetno blage simptome da nisu lečeni dopaminergičkom terapijom.³³ Pokazano

je da su pacijenti sa malignim fenotipom u odnosu na pacijente sa benignim fenotipom bili stariji na početku bolesti, imali dramatično više skorove koji označavaju posturalnu nestabilnost i nešto više skorove bradikineze.³³

Obzirom da je klasifikacija bolesti zasnovana samo na jednom simptomu (na primer motornom) suviše pojednostavljena, poslednjih 10 godina različite istraživačke grupe su pokušale da, koristeći različite statističke pristupe, uključe što veći broj kliničkih i parakliničkih (dijagnostički testovi) varijabli kao determinantne potencijalnih podtipova bolesti. Klaster analiza je statistički metoda kojim se računaju i kombinuju varijable bez prethodne hipoteze („*data/driven approach*“). Van Rooden i sar.³⁵ su, analizirajući veliki broj motornih i NMS kod približno 800 pacijenata sa PB iz Španije (originalna kohorta) i Holandije (validaciona kohorta), definisali sledeće podtipove: 1) blagi motorni i nemotorni simptomi (kod 49% pacijenata koji su bili mlađi, sa ranijim početkom bolesti, koji su uzimali manje doze levodope u relativno kratkom periodu), 2) dominantne teške motorne komplikacije (kod 13% pacijenata koji su bili češće ženskog pola, relativno mlađi, sa dužim trajanjem bolesti i dužim trajanjem dopaminergičke terapije, koji su pored teških motornih komplikacija imali i umereno teške probleme sa spavanjem i depresivnošću), 3) dominantni NMS (kod 30% pacijenata koji su bili stariji i imali su kasniji početak bolesti), i 4) teški motorni i nemotorni simptomi (kod 8% pacijenata češće ženskog pola kod kojih je bolest počela kasnije, a koristili su dugo dopaminergičku terapiju). Dakle, starost na početku bolesti, motorne fluktuacije, PIGD fenotip, dopaminergička terapija i depresija su bili glavni diskriminatori među klasterima. U prospektivnom istraživanju Fereshtehnejad i sar.³⁶ na 113 pacijenata sa PB koji su praćeni tokom 4.5 godine sa ciljem uočavanja razlika u napredovanju i prognozi bolesti, definisana su tri klastera: 1) dominantno motorni fenotip sa sporom progresijom (kod 43 pacijenta koji su imali češće tremor, BKP je bio prisutan kod 44.2%, RBD je bio retko prisutan, depresivnost i anksioznost su bile relativno blage, a ortostatska hipotenzija (OH) odsutna), 2) intermedijarni fenotip (kod 30 pacijenata koji su češće imali PIGD fenotip sa poremećajem hoda, frizingom i padovima, česte autonomne simptome, halucinacije i oštećenu diskriminaciju boja) i 3) maligni difuzni fenotip (kod 40 pacijenata od kojih su motorni simptomi su bili teži, svi su imali OH i BKP, RBD je bio prisutan kod skoro svih, kao i depresivost i anksioznost). Pacijenti sa difuznim malignim podtipom, koji su imali teže motorne simptome, BKP, OH i RBD već na početku bolesti, su tokom 4.5 godine praćenja pokazali značajno brže pogoršanje globalne težine bolesti kao i pogoršanje u domenima poremećaja pamćenja, drugih NMS i motornih znakova i simptoma u odnosu na druge podtipove.³⁶ Ipak, u pomenutim klaster analizama nisu bili uzeti u obzir biomakeri. Zbog toga su, koristeći podatke iz opservacione multicentrične PPMI studije (*Parkinson's Progression Markers Initiative*; <https://www.ppmi-info.org>) sa 421 pacijentom, Fereshtehnejad i sar.³⁷ uz kliničke, uključili u analizu i parakliničke podatke i definisali tri podtipa: 1) blagi, predominantno motorni, 2) intermedijarni i 3) difuzni maligni podtip. Pokazano je da su pacijenti sa difuznim malignim fenotipom već na početku bolesti imali teži dopaminergički deficit na DAT SPECT-u, izraženiju atrofiju u mrežama koje su odgovorne za PB na MR morfometriji i profil biomarkera u likvoru koji odgovara Alchajmerovom (sniženu koncentraciju β -amiloida i snižen odnos β -amiloid/ukupni tau) (Slika 2).³⁷ Kada su ovi podtipovi, bazirani na težini motornih simptoma, prisustvu kognitivnih poremećaja, OH i RBD na početku bolesti, validirani u postmortem kohorti, potvrđeno je da oni imaju različiti tok bolesti i preživljavanje i da su povezani sa stepenom progresije patologije LT i β -amiloida.³⁸



Slika 2. Podtipovi PB prema Fereshtehnejad i sar.³⁷

1.4. Definicija rane faze Parkinsonove bolesti

Arbitrarnim dogovorom, rana faza PB traje tokom 5 godina od pojave prvih simptoma bolesti. Dijagnostički kriterijumi za ranu, klinički potvrđenu PB imaju visoku specifičnost neophodnu za uključivanje dobro dijagnostikovanih pacijenata u ranoj fazi bolesti u klinička istraživanja. U odnosu na dijagnostičke kriterijume za PB, iz dijagnostičkih kriterijuma za ranu PB³⁹ obrisani su simptomi koji imaju vremensku odrednicu, a crvene zastavice su pretvorene u apsolutne isključujuće kriterijume (Tabela 2).

1.5. Kliničke manifestacije rane faze Parkinsonove bolesti

1.5.1. Motorni simptomi i poremećaji hoda

Rana faza PB se karakteriše unilateralnom pojavom bradikinezije udružene sa rigiditetom i/ili tremorom. Prvi simptomi se javljaju najčešće na ruci, a retko na nozi. Kod malog broja pacijenata su simptomi od početka bolesti obostrani. Asimetrija motornih simptoma je od značaja u diferencijalnoj dijagnozi PB i atipičnih parkinsonizama koji se klinički manifestuju uglavnom simetričnim motornim simptomima od početka bolesti.¹⁶ Iako je uzrok asimetrije motornog deficita nepoznat, potencijalni mehanizmi za nastanak ovog fenomena su strukturni, genetski i metabolički.⁴⁰ Posturalna nestabilnost je četvrti kardinalni motorni znak koji se javlja obično u kasnijim fazama, a u ukoliko se javi unutar prve ili nekoliko godina od početka bolesti, dijagnoza ide u pravcu atipičnog parkinsonizma. Kardinalni motorni znaci parkinsonizma se kvantifikuju pomoću MDS-UPDRS skale.²⁴

Tremor se u PB javlja u miru, ima frekvencu od 4-6 Hz, smanjuje se prilikom pokreta i slikovito se opisuje kao tremor po tipu „brojanja pilula ili novčića“. Tremor u miru je visoko specifičan za PB.

Rigiditet se definiše kao hipertoniya mišića koja zahvata ravnomerno i agonističke i antagonističke mišiće.⁴¹ Klinički se manifestuje otporom prilikom obavljanja pasivnih pokreta koji se ne menja zavisno od brzine izvođenja pokreta, a fenomen „zupčastog točka“ može ali ne mora biti prisutan.²² Rigiditet treba razlikovati od paratonije i spasticiteta koji se ne javljaju u sklopu PB.

Bradikineza je klasični znak parkinsonizma koji najbolje od svih simptoma reaguje na dopaminergičku terapiju.⁴¹ Definiše se kao sporost pokreta, dekrement u amplitudi ili gubitak ritma prilikom izvršavanja pokreta.²² Preciznije, akineza podrazumeva nemogućnost započinjanja pokreta, bradikineza označava sporost pokreta, a hipokineza se odnosi na smanjenu amplitudu pokreta. Bradikinezija se manifestuje čitavim spektrom kliničkih simptoma kao što su odloženo započinjanje pokreta, usporenost i smanjenje amplitude voljne motorike, brzo zamaranje prilikom ponavljanih pokreta, teško izvršavanje sekvencijalnih motornih radnji, nemogućnost vršenja simultanih motornih radnji, oštećenje spretnost pri vršenju finih motornih radnji, motorni blokovi (frizing), kao i specijalnih kliničkih manifestacija kao što su hipomimija, smanjena učestalost treptanja, hipometrija sakada, hipofonija, dizartrija, pseudosijaloreja, mikrografija, teško ustajanje iz stolice, kratki koraci, povlačenje nogu tokom hoda i ugašeni sinkinetski pokreti.⁴¹

Modifikovana skala po Hoehn i Yahr⁴² se najčešće koristi za određivanje motornog stadijuma bolesti:

- stadijum 1 - jednostrani simptomi (hemiparkinsonizam)
- stadijum 1.5 - jednostrani i aksijalni simptomi
- stadijum 2 - obostrani simptomi bez poremećaja posturalnosti
- stadijum 2.5 - blagi obostrani simptomi sa blagom posturalnom nestabilnošću i oporavkom pri testu povlačenja unazad
- stadijum 3 - blagi do umereni obostrani simptomu sa izraženijom posturalnom nestabilnošću, pacijent je fizički nezavistan
- stadijum 4 - teška onesposobljenost, pacijent i dalje može samostalno da stoji i hoda
- stadijum 5 - pacijent je vezan za kolica ili krevet bez pomoći drugog lica

Iako je jasan i značajan pozitivan odgovor na dopaminergičku terapiju podržavajući kriterijum za dijagnozu PB (Tabela 2), pokazano da nemaju svi pacijenti podjednako dobar odgovor, a da su starost i teži motorni deficit odrednice lošijeg odgovora.⁴³ Skraćenje dejstva pojedinačne doze levodope i levodopom indukovane horeatičke, nekada balističke i distoničke diskinezije, koje zahvataju dominantno ekstremitete tipične su motorne komplikacije PB koja se javljaju u kasnim fazama.²

Kod pacijenata na samom početku PB pokazani su relativno blagi poremećaji hoda uključujući produžen ciklus hoda, produženo vreme oslonca na obe noge (vreme tokom koračanja tokom kojeg su obe noge u kontaktu sa podlogom), sniženo vreme zamaha, skraćenje dužine koraka i gubitak ritmičnosti.⁴⁴ Slično drugim motornim znacima kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB koji nisu uzimali dopaminergičku terapiju hod može biti asimetričan.⁴⁴ Asimetrija u posturalnosti i jednostrano oštećenje koordinacije i sinkinetskih pokreta opisani su i kod lečenih pacijenata u ranoj fazi PB.⁴⁵⁻⁴⁷

1.5.2. Nemotorni simptomi

Nemotorni simptomi PB su poremećaji kognicije, depresija, anksioznost, apatija, halucinacije, poremećaji spavanja, autonomni poremećaji, bol, poremećaj mirisa, zamor i drugi.⁴⁸ Oni mogu prethoditi motornim simptomima i predstavljaju okosnicu prodromalnog stadijuma bolesti.⁴⁹ U populacionom istraživanju na 8166 pacijenata koji su razvili PB i 46755 zdravih ispitanika pokazano je da su pacijenti sa PB češće u odnosu na zdrave ispitanike 10 godina pre postavljanja dijagnoze imali opstipaciju, 5 godina pre postavljanja dijagnoze pored opstipacije i hipotenziju, erektilnu disfunkciju, urinarne smetnje, nesvesticu, zamor, depresiju i anksioznost a dve godine pre postavljanja dijagnoze sve prethodno navedene simptome i kognitivne poremećaje.⁵⁰ Ascendentno širenje patologije prema hipotezi Braak i sar.¹⁴ predstavlja atraktivno objašnjenje za inicijalnu pojavu nemotornih simptoma kao što su hiposmija, RBD i opstipacija u prodromalnoj fazi PB i drugih sinukleopatija. Oštećenje olfaktornog sistema je u vezi sa hiposmijom, dok patološke promene u ventralnom gigantocelularnom nukleusu i *locus-u coeruleus-u* dovode do RBD. Zahvaćenost autonomnih postganglijskih simpatičkih vlakana u osnovi je simptoma kardiovaskularne i urogenitalne autonomne disfunkcije, dok je zahvaćenost n. vagusa i mijenteričkog plexusa u osnovi opstipacije, mada je moguće da su u PB i centralne autonomne strukture u izvesnoj meri zahvaćene.⁴⁹ Veliki značaj prodromalne faze PB je u ranom otkrivanju neurodegenerativnog procesa jer se smatra da bi efektivnost primenjenih terapijskih mera tada bila najveća.

Iako su NMS integralni deo prekliničke (prodromalne) kao i kliničke PB, u praksi oni često ostaju neprepoznati i neadekvatno lečeni. Dok su psihoza i demencija klasični NMS odmakle faze bolesti, svi ostali simptomi se javljaju u ranijim fazama bolesti. Zaboravnost (55%), urgencija mokrenja (47%), hiposmija (45%), opstipacija (42%), OH (33%) i nokturija (27%) su među najčešćim NMS u ranoj fazi PB.⁴⁸ Odsustvo bilo kod NMS unutar prvih 5 godina bolesti je „crvena zastavica“ koja ukazuje da se možda ne radi o PB (Tabela 2). Depresija, anksioznost, opstipacija, problemi sa pamćenjem i koncentracijom, OH i poremećaji spavanja povezani su sa lošijim kvalitetom života kod pacijenata sa PB.^{51,52} Ipak, vreme javljanja, učestalost, težina i evolucija NMS u PB nisu dovoljno definisani, kao i njihova geneza za koju se pretpostavlja da je multifaktorijalna i da uključuje dopaminergički, holinergički i serotonergički deficit.

NMS pokazuju međusobnu povezanost, kao i uticaj na napredovanje motornih simptoma. Povezanost kognitivnog oštećenja, težih motornih, naročito aksijalnih simptoma i depresije je prisutna u najranijim fazama bolesti. Zatim, neurocirkulatorne abnormalnosti u

osnovi OH utiču na lošije kognitivno funkcionisanje, što ukazuje da rano lečenje OH može uticati na usporenje kognitivnog oštećenja u PB. Prisustvo većeg broja NMS karakteriše težu formu PB. U grupi pacijenata sa *post mortem* potvrđenom PB, poremećaji ANS su bili povezani ne samo sa brзом evolucijom bolesti već i sa kraćim preživljavanjem.^{52,53} Prisustvo OH, BKP i RBD u trenutku postavljanja dijagnoze PB u vezi je sa bržim napredovanjem motornih i nemotornih simptoma, ukazujući da je skrining NMS neophodan na prvom neurološkom pregledu.³⁶ Ipak, međusobni uticaj različitih simptoma, kao i prediktori napredovanja PB nisu u punoj meri razjašnjeni.

Dopaminergički lekovi utiču na razvoj NMS. Pokazano je da lekovi iz ove grupe, najpre dopaminski agonisti u ranoj fazi PB snažno utiču na pojavu poremećaja kontrole impulsa (PKI), a u manjoj meri na pojavu psihoze, OH i prekomerne dnevne pospanosti.^{54–56}

1.5.3. Kognitivni poremećaji

Spektar kognitivnih poremećaja u PB obuhvata subjektivni kognitivni poremećaj (SKP), BKP i demenciju. Kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB rizik od kognitivnih poremećaja je dva puta veći u odnosu na zdrave starije ispitanike, a u prvih 3–5 godina trajanja bolesti BKP se razvija kod 20–57% pacijenata sa PB.^{57,58} U ranoj fazi PB BKP je značajan prediktor pojave demencije.⁵⁹ Blago pogoršanje kognitivnih funkcija, identifikovano pomoću skrining instrumenata, pokazano je u prve dve godine od postavljanja dijagnoze PB.⁵⁵ Unutar 4.5 godine od početka bolesti, trećina inicijalno kognitivno neoštećenih pacijenata je razvila demenciju.⁵⁹ Pod većim rizikom su bili stariji pacijenti koji su imali znake kardiovaskularne autonomne disfunkcije, RBD i poremećaje hoda.⁵⁹ BKP je u istraživanjima u kojima su bili uključeni pacijenti u ranoj fazi PB definisan korišćenjem različitih dijagnostičkih kriterijuma. Od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete predložena su dva nivoa kriterijuma za dijagnozu PB-BKP koji zavise od dostupnosti detaljnog neuropsihološkog testiranja.⁶⁰ Ispitivanje kognitivnog funkcionisanja se standardno vrši u 5 kognitivnih domena i zavisno od broja zahvaćenih domena, koristi se podela na BKP u jednom domenu i BKP u multiplim domenima. Ipak, postoji niz metodoloških problema prilikom postavljanja dijagnoze BKP koji utiču ne samo na određivanje njegove prevalencije u PB već i na prediktivnu moć ove dijagnoze za razvoj demencije. Očuvano funkcionisanje u svakodnevnim aktivnostima diferencira BKP od demencije.

Smatra se da SKP, koji označava subjektivni osećaj opadanja kognitivnih sposobnosti u poređenju sa ranijim funkcionisanjem ali bez objektivnih oštećenja na neuropsihološkom testiranju, predstavlja prvi stupanj u kontinuumu koji vodi ka BKP i demenciji. U skorašnjim istraživanjima SKP je definisan kao potencijalni prediktor demencije u Alchajmerovoj bolesti, koji je u vezi sa amiloidnom patologijom i anksioznošću. Pokazano da je 44% pacijenata sa PB koji su imali SKP na početku prospektivnog praćenja i 9.5% PB pacijenata bez SKP (obe grupe nisu imale oštećenja na neuropsihološkom testiranju na početku ispitivanja) razvilo BKP nakon od 2.5 godine praćenja, kao i da su pacijenti sa SKP imali veće oštećenje semantičke fluentnosti i vizuoprostorne memorije. SKP u ovoj studiji je predstavljao faktor rizika (OR=8.4) za pojavu BKP, pored težine motornog oštećenja na početku bolesti (OR=4.6).⁶¹ Pored toga, pacijenti sa SKP imaju i sniženu funkcionalnost u aktivnostima koje su zavisne od kognitivnih sposobnosti, kao i veću verovatnoću za globalni pad funkcionalnosti u svim aktivnostima tokom vremena.⁶²

Kako je već pomenuto, kognitivno oštećenje je često udruženo sa drugim NMS. Na primer, kognitivni poremećaj i depresija se udruženo javljaju kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB, a depresija predstavlja faktor rizika za konverziju iz normalnog kognitivnog

funkcionisanja u BKP.⁶³ Rezultati studija praćenja pokazali su da je prisustvo apatije na inicijalnom ispitivanju značajan prediktor kasnijih poremećaja kognitivnih strategija.⁶⁴ Pokazano je i da su pacijenti sa kognitivnim problemima u ranoj fazi PB imali češće poremećaje spavanja kao i lošiju efikasnost spavanja, produženu latencu uspavlivanja i učestalo buđenje nakon usnivanja.⁶⁵

1.5.4. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji spavanja

Neuropsihijatrijski simptomi (NPS) su naročito česti u PB i dovode do značajnog stepena onesposobljenosti.⁶⁶ Klasični neuropsihijatrijski trijas depresije, apatije i anksioznosti karakterističan je za ranu, kao i za sve druge faze PB. Depresija, anksioznost, poremećaj koncentracije i insomnija imali su najveći negativan uticaj na kvalitet života kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB.⁵¹ Živi snovi i noćni problemi sa spavanjem su česti u ranim fazama PB u poređenju sa zdravim ispitanicima.⁶⁷⁻⁶⁹ Sa druge strane, psihoza i PKI su retko deo kliničke slike rane faze PB i vezuju za upotrebu dopaminskih agonista.^{54,55,70} Iako se smatra da su NPS u PB posledica neurodegenerativnog procesa, postoji jasna veza između ovih simptoma i psihosocijalnih, demografskih i kliničkih faktora.⁷⁰ Weintraub i sar.⁷⁰ su pretpostavili da je „doprinos svakog faktora uslovljen stadijumom bolesti ali i drugim faktorima“. Ovi autori su pokazali da apatija, anksioznost i depresija, a ne psihoza i PKI diferenciraju nelečene pacijente u ranoj fazi PB od zdravih kontrola iste starosne dobi, što ukazuje da su neki NPS zaista manifestacija neurogenerativnog procesa, dok drugi verovatnije nastaju kao posledica drugih faktora, na primer, javljaju se kao komplikacija dopaminergičke terapije.⁷⁰

NPS u PB se mogu podeliti na:

1. one koji se javljaju pre i nakon postavljanja dijagnoze PB i nisu vezani za upotrebu dopaminergičke terapije kao što su depresija, anksioznost i apatija i
2. one koji se javljaju tokom bolesti i povezani su sa uzimanjem dopaminergičke terapije kao što su PKI, halucinacije i deluzije.

Depresija je jedan od najčešćih NPS i javlja se kod preko 50% pacijenata sa PB. U zavisnosti da li je evaluacija vršena sa ili bez (semi)strukturisanog intervjua, prevalencija velikog depresivnog poremećaja je u metaanalizi učestalosti depresivnih simptoma u PB varirala između 7% i 19%, distimija je bila prisutna kod 13% pacijenata, a minor depresija kod 22% pacijenata.⁷¹ Iako većina pacijenata sa PB ne ispunjava kriterijume za veliki depresivni poremećaj prema DSM-V, 35% pacijenata je imalo klinički značajne depresivne simptome koji su zahtevali lečenje antidepresivima.⁷¹ Međutim, pokazano je da približno dve trećine pacijenata sa PB i depresijom nisu lečeni antidepresivima.⁵⁶ Depresija se izdvaja kao najznačajniji prediktor lošeg kvaliteta života kod pacijenata sa PB, koja dovodi do značajno smanjene funkcionalnosti u svakodnevnim aktivnostima a utiče i na kvalitet života negovatelja.⁵¹ Depresija je povezana sa bržom progresijom bolesti, većim mortalitetom i predstavlja faktor rizika za kognitivni poremećaj.⁶³ Depresivnost se može javiti u premotornom stadijumu bolesti unutar 5 godina pre postavljanja dijagnoze PB.⁵⁰ Simptomi depresivnosti kod nekih pacijenata mogu fluktuirati tokom dana i javljati se isključivo tokom *off* epizoda što predstavlja sindrom nemotornog *off*-a u kome se još mogu javiti pojačana anksioznost, panični ataci, usporeno mišljenje i drugi. Organska osnova depresivnosti u PB objašnjava se nedostatkom dopamina u strijatumu iako apsolutna korelacija simptoma depresivnosti i deaferencijacije strijatuma nije dokazana.⁷² Zahvaćenost nedopaminergičkih transmitterskih sistema i reaktivna socijalna komponenta takođe su od značaja u patofiziologiji depresivnosti u PB.

Anksioznost je u odnosu na depresivnost značajno manje ispitivana u PB, ali se smatra da se često javlja udružena sa depresivnošću i da njena prevalencija nije manja u odnosu na prevalenciju depresivnosti. Ispitivanje na 185 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB pokazalo je da su pacijenti koji su bili anksiozni tri puta češće imali kognitivne probleme, naročito u domenu pamćenja, ukazujući da je i anksioznost prediktor kognitivnih problema u PB.⁷³

Apatijom se označava gubitak inicijative, motivacije i emocionalne reaktivnosti. U PB se često javlja udružena sa depresijom i demencijom i značajno doprinosi lošijem kvalitetu života i pacijenta i negovatelja. U metaanalizi prevalencije apatije je pokazano da se ona javlja kod 40% pacijenata sa PB, ali raspon prevalencije u različitim istraživanjima iznosi od 13% do 70%.⁷⁴ Češća je kod starijih pacijenata koji imaju kognitivno oštećenje, više motornih simptoma i težu motornu onesposobljenost a polovina pacijenata sa apatijom ima i depresiju.⁷⁴ Ipak, apatija se može javiti i izolovano od depresije. U istraživanju na 150 pacijenata sa PB pokazano je da je izolovana apatija bila prisutna kod 17% pacijenata, izolovana depresija kod 13% pacijenata a kombinacija apatije i depresije kod 43% pacijenata.⁷⁵ Pokazana je povezanost između apatije kod pacijenata sa PB koji su pod rizikom za demenciju i β -amiloidne patologije, naročito u *nc. accumbens*-u, donjem frontalnom i cingulatnom regionu čime se može objasniti refraktarnost apatije na optimizaciju dopaminergičke i uvođenje antidepresivne terapije.⁷⁶ Takođe, apatija je negativni prediktor kognitivnih i bejvioralnih simptoma koji se javljaju u kasnijim fazama PB.⁷⁷ Simptomi blagog bihevioralnog oštećenja (najčešće poremećaj afekta i smanjena motivacija), koje je bilo prisutno kod 32% novodijagnostikovanih nelečenih pacijenata sa PB, bili su povezani sa smanjenom gustinom dopaminskog transportera u prednjem kaudatusu i putamenu, nižim skorovima na testovima memorije i egzekutivnih funkcija i težim motornim simptomima.⁷⁸

Psihoza je klasičan simptom kasne faze PB i u vezi je sa dopaminergičkom terapijom. Kod pacijenata se javljaju halucinacije u različitim modalitetima, od kojih su vizuelne najčešće, a auditivne najređe. Vizuelne halucinacije se javljaju u minor formi u vidu osećaja prisustva ili prolaženja osobe ili sitnih životinja, ili težih, dobro strukturisanih halucinacija ljudi, životinja ili objekata. Pored halucinacija, deluzije su čest simptom psihoze. Minor halucinacije često prethode major halucinacijama, udružene su sa drugim NMS kao što su depresija i RBD, a javljaju se usled funkcionalnih promena u kortikalnim regionima za obradu vizuelnih stimulusa i mrežama za kontrolu pažnje.⁷⁹ Prevalencija psihotičnih ispoljavanja u ranoj fazi PB iznosi 3%, i raste na 5.2% tokom prve i 7.7% tokom druge godine praćenja.⁵⁵ Dopaminski agonisti i duže trajanje bolesti su prediktori pojave psihoze, koja je učestalija kod kognitivno oštećenih, depresivnih i anksioznih pacijenata sa težim motornim simptomima.⁵⁵ Prisustvo vizuelnih halucinacija je prediktor lošije kognicije i kvaliteta života.⁸⁰

U ranoj fazi PB poremećaji spavanja su česti i javljaju se udruženo sa drugim NMS. Poremećaji spavanja su simptom sinukleinopatija i u PB se mogu podeliti u tri grupe: 1. nesanica (problem održavanja spavanja, sindrom nemirnih nogu), 2. somnolencija (preterana dnevna pospanost) i 3. RBD. Geneza poremećaja spavanja u PB je verovatno multifaktorijalna. Regioni uključeni u patofiziologiju poremećaja spavanja u PB odgovaraju stadijumima 1 i 2 prema hipotezi Braak i sar.¹⁴, a značajan je efekat dopaminergičke terapije kao i psihosocijalnih faktora. Insomnija i prekomerna dnevna pospanost nastaju kao posledica zahvatanja moždanih regiona odgovornih za ciklus budnost-spavanje, a RBD usled poremećene kontrole motorne aktivnosti tokom spavanja.⁸¹

Nesanica se javlja uglavnom u vidu poremećenog održavanja spavanja (kod 31% novodijagnostikovanih pacijenata sa PB bez terapije), dok je problem uspjavanja ređe prisutan (kod 21% novodijagnostikovanih pacijenata sa PB bez terapije).⁸² Tipičan obrazac nesаницe kod pacijenata sa PB podrazumeva raniji odlazak u krevet, rano buđenje nakon čega

je ponovno uspavljivanje nemoguće. Sa progresijom bolesti menja se i obrazac nesanice tako što se povećava učestalost problema sa održavanjem spavanja najpre kod depresivnih pacijenata koji su dobijali više doze dopaminskih agonista, a smanjuje učestalost otežanog uspavljivanja.⁸² Ipak, obzirom na visoku prevalenciju nesanice u opštoj populaciji neka istraživanja su pokazala da se ona ne razlikuje u PB u odnosu na zdrave ispitanike.⁸² Nesanica se u PB vezuje za degeneraciju na nivou hipotalamusa, dominantno suprahijazmatskog jedra koje kontroliše cirkardijalni ritam i u manjoj meri medularnih regiona i SN.

Učestalost javljanja sindroma nemirnih nogu kod pacijenata sa PB iznosi oko 15%, iako varira od 0 do 52.3% u različitim istraživanjima.^{81,83,84} U praksi je potrebno diferencirati da li se zaista radi o sindromu nemirnih nogu ili je u pitanju neki od sindroma koji daju sličnu kliničku prezentaciju kao što su periodični pokreti nogu tokom spavanja, rana jutarnja *off* distonija, akatizija, bolna neuropatija i noćni grčevi. U istraživanju na 200 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB bez dopaminergičke terapije pokazano je da pacijenti sa PB imaju tri puta veći rizik da razviju motorni nemir u nogama ali ne i sindrom nemirnih nogu u odnosu na zdrave ispitanike.⁸⁴ Prevalencija motornog nemira u nogama je u ovom istraživanju iznosila 40.5% kod pacijenata sa PB i 17.9% kod zdravih ispitanika, što je bila statistički značajna razlika, dok je kriterijum za sindrom nemirnih nogu ispunjavalo samo 15.5% pacijenata sa PB i 9.2% kontrola što nije bilo statistički značajno.⁸⁴

Prisustvo prekomerne dnevne pospanosti dovodi se u vezu sa prisustvom autonomne disfunkcije, depresije, anksioznosti, ne-tremor dominantnom formom bolesti, ali ne i sa kognitivnim poremećajima ili motornom težinom bolesti.⁸⁵ Na pojavu ovog simptoma utiče dopaminergička terapija. Najvažniji region koji generiše somnolenciju je retikularna formacija moždanog stabla sa svojim projekcijama ka talamusu.

RBD je parasomnija u čijoj patofiziologiji najvažniju ulogu imaju regioni oko *locus coeruleus*-a i ventralnog gigantocelularnog jedra u meduli. RBD se javlja kod do 47% pacijenata sa PB, kao što je pomenuto ranije, često i u premotornom stadijumu bolesti.⁸¹ Dijagnoza mogućeg RBD se postavlja na osnovu anamneze i specifičnih upitnika, dok je za sigurnu dijagnozu ovog poremećaja potrebna polisomnografska potvrda. Pacijenti sa idiopatskim RBD tokom vremena mogu da razviju PB. RBD je jedan od najrobustnijih prodromalnih markera koji, ukoliko je potvrđen na polisomnografiji, daje odnos verovatnoće od 130 za razvoj PB (odnos verovatnoće, eng. *likelihood ratio*).²³ Ukoliko je dijagnoza RBD postavljena na osnovu upitnika, odnos verovatnoće iznosi samo 2.3.²³ Značajno je napomenuti da osobe sa idiopatskim RBD tokom vremena mogu razviti i kliničku sliku drugih sinukleinopatija. Pored RBD koji je puno ispitivan, kod pacijenata sa PB se može javiti hodanje u toku spavanja i retko druge parasomnije.⁸¹

1.5.5. Poremećaj kontrole impulsa

PKI su grupa poremećaja koje prema DSM-IV klasifikaciji karakteriše nemogućnost da se odoli impulsu, nagonu ili iskušenju da se izvrši čin koji je štetan po tu osobu ili po druge osobe.⁸⁶ Kao i drugi NPS ima značajan uticaj na svakodnevno funkcionisanje i kvalitet života pacijenta i negovatelja. To je heterogena grupa u koju se kao glavni poremećaji ubrajaju patološka hiperseksualnost, kompulzivna kupovina, kompulzivno jedenje i patološko kockanje, kao i punding i dopamin disregulacioni sindrom kao posebni entiteti. Punding predstavlja stereotipno, repetitivno ponašanje bez prave svrhe, a dopamin disregulacioni sindrom podrazumeva kompulzivno konzumiranje većih doza levodope.⁸⁶ PKI je bio prisutan kod 18% novodijagnostikovanih nelečenih pacijenata u ranoj fazi PB, što se nije razlikovalo od prevalencije u opštoj populaciji i što ukazuje da PB ne nosi povećan rizik od razvoja PKI.⁵⁴

U istraživanju na 3090 pacijenta sa PB pokazano je da je učestalost patološkog kockanja 5%, patološke hiperseksualnosti 3.5%, kompulzivne kupovine 5.7% i kompulzivnog jedenja 4.3%, dok je 3.9% pacijenata imalo dva ili više poremećaja.⁸⁷ Učestalost PKI bila je relativno stabilna unutar prve dve godine od postavljanja dijagnoze PB.⁵⁶ U studiji praćenja pacijenata u ranoj fazi PB, pokazano je da se prevalencija PKI nije razlikovala na početku bolesti, nakon 18 meseci i nakon 36 meseci.⁸⁸ Rezultati drugog prospektivnog istraživanja su pokazali značajno češće prisustvo PKI kod pacijenata sa PB u odnosu na kontrole tokom 4 godine praćenja.⁸⁹ Kumulativna frekvencija PKI tokom četvorogodišnjeg praćenja je iznosila 46.7%, 23.3% pacijenata je razvilo PKI, a kod 30% pacijenata prisustvo PKI se nije održalo.⁸⁹ Glavni faktor rizika za pojavu PKI je izloženost dopaminskim agonistima i visokim dozama levodope, s tim što je efekat levodope, suprotno od efekta dopaminskih agonista, dozna zavistan.⁸⁷ Nije pokazana razlika između efekta pramipeksola i ropinirola.⁸⁷ Među ostale faktore rizika ubrajaju se mlađe životno doba, muški pol, pušenje, prethodna zloupotreba psihoaktivnih supstanci, impulsivnost i sklonost ka traženju novina, porodična anamneza za kockanje ili zloupotrebu supstanci, a dokazi su heterogoni za uticaj genetskih faktora, depresije i RBD.^{87,89} Pretpostavljeni su specifični faktori rizika za određene podtipove PKI, kao što su muški pol za patološku hiperseksualnost, ženski pol za kompulzivnu kupovinu ili visoke doze levodopa za punding.⁸⁶ Međutim, prediktori za podtipove PKI nisu do sada ispitivani u longitudinalnim istraživanjima.

1.5.6. Poremećaji autonomnog nervnog sistema

Iako se autonomna disfunkcija prema klasičnim opisima češće sreće u uznapredovaloj PB, zahvaćenost ANS je česta i u premotornoj i u početnim stadijumima bolesti.^{48,90} Autonomna disfunkcija u PB nastaje kao posledica progresivnog taloženja α -sinukleina i degeneracije perifernih postganglijskih simpatičkih, parasimpatičkih i enteričkih neurona. Disautonomija zahvata praktično sve sisteme u organizmu uključujući kardiovaskularni, gastrointestinalni, urinarni, seksualni, termoregulaciju i znojenje. Nalazi biopsije svih dostupnih tkiva, kao što su koža, nazalna mukoza, pljuvačne žlezde, miokard i gastrointestinalni trakt, su pokazali intraneuralne depozite α -sinukleina kod pacijenata sa PB. Autonomna disfunkcija se u ranoj PB manifestuje dominantno urinarnim i gastrointestinalnim problemima, koji su blagog intenziteta.⁹¹ Najčešći premotorni simptom PB je opstipacija koja nastaje usled smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta i koja se, kako je već pomenuto, često javlja i više godina pre dijagnoze PB. Među urinarnim simptomima dominiraju nokturija i urgencija, kao posledica smanjenog kapaciteta mokraćne bešike za skladištenje urina. Povezanost smanjene varijabilnosti srčane frekvence i rizika za razvoj PB, ukazuje da autonomna disfunkcija predstavlja rani biološki marker PB.⁹² Nekoliko istraživanja koja su predstavljala studije preseka, pokazala su češće javljanje simptoma autonomne disfunkcije kod obolelih u vreme postavljanja dijagnoze PB u odnosu na zdrave ispitanike.^{48,91,93} Ovakve kliničke opservacije se nadovezuju na skorašnje dokaze o gubitku postganglionskih simpatičkih nerava u koži kao i simpatičke i parasimpatičke inervacije srca u ranoj fazi PB.^{94,95} U jednom istraživanju, težina simptoma poremećaja ANS je progredirala za 20% u godišnjim intervalima.⁵² Klinički značajni simptomi javljanju se sa latencom od 7 godina nakon postavljanja dijagnoze u *post mortem* dokazanim slučajevima PB.⁵³ U ovom istraživanju pokazana je i povezanost autonomne disfunkcije i brže progresije bolesti.⁵³ Prisustvo OH ima negativan prognostički značaj u PB, uključujući ne samo lošiji kvalitet života i težu onesposobljenost već i kraće preživljavanje.^{52,96,97} Zbog navedenih karakteristika PB, rana dijagnoza i lečenje autonomnih poremećaja kod pacijenata sa PB je od ogromnog značaja.

1.6. Kvalitet života

Kvalitet života je mera čovekovog blagostanja i opšteg funkcionisanja. U PB NMS imaju najveći uticaj na kvalitet života pacijenata, ali značajan je i doprinos motornih simptoma. Među njima, izdvaja se depresivnost kao najvažnija determinanta lošeg kvaliteta života. Ispitivanje kvaliteta života u ranoj fazi PB vršeno je uglavnom u studijama preseka u kojima su korišćeni različiti upitnici za procenu kvaliteta života, a meren je uticaj različitih nemotornih i motornih simptoma.^{34,98-102} U ovim istraživanjima je pokazano da brojni motorni i NMS uključujući, pored depresije, i anksioznost, apatiju, poremećaje spavanja, zamor, BKP i PIGD fenotip, utiču na kvalitet života u ranoj fazi PB.^{34,98-103} Prospektivno ispitivanje kvaliteta života unutar prvih nekoliko godina od dijagnostikovanja PB je vršeno u dva istraživanja koja su pokazala veći uticaj NMS u odnosu na motorne simptome, među kojima je bio najveći doprinos depresivnosti, zamora i senzornih simptoma.^{104,105}

1.7. Neuroimidžing biomarkeri rane faze Parkinsonove bolesti

Nalaz konvencionalne magnetne rezonancije (MR) je u ranoj PB je normalan, a značaj ove metode je u isključivanju vaskularnih ili ekspanzivnih lezija mozga i u diferencijalnoj dijagnozi PB u odnosu na simptomatski parkinsonizam i druge degenerativne forme parkinsonizma. Promene na standardnim sekvencama 1.5 i 3 T MR su crvene zastavice koje upućuju da se ne radi o PB već upućuju na dijagnozu atipičnog parkinsonizma. Crvene zastavice se uglavnom javljaju u kasnijim fazama atipičnih parkinsonizama i uključuju znak rascepa putamena (hipointenzitet na T2 sekvenci u posteriornom putamenu) ili „malteškog krsta“ (kruciformni hiperintenzitet na T2 i FLAIR sekvencama na nivou ponsa) kod pacijenata sa MSA ili „znak kolibrija“ ili „Miki Mause“ (atrofija mezencefalona) kod pacijenata sa PSP i mnoge druge. Kvantitativnim merenjem ponsa, mezencefalona i gornjih i srednjih cerebralnih pedunkula dobija se takozvani „MRPI“ odnos (pons/mezencefalon x srednji cerebralni pedunkul/gornji cerebralni pedunkul) koji kada je abnormalan ukazuje na dijagnozu PSP.

U funkcionalne neuroimidžing metode se ubraju PET i SPECT mozga koji u ranoj PB pokazuju asimetričnu denervaciju putamena. Na primer, gustina dopaminskog transportera procenjena pomoću DAT SPECT-a odražava stepen disfunkcije presinaptičkih dopaminergičkih neurona. Ove metode su od značaja u diferencijalnoj dijagnozi PB i esencijalnog tremora. Transkranijalna parenhimska sonografija je od značaja u diferencijalnoj dijagnozi PB od esencijalnog tremora i zdravih ispitanika. Kod 90% pacijenata sa PB postoji hiperehogenost SN, dok 10% zdravih ispitanika ima ovakav nalaz.¹⁰⁶ Hipoehogenost *nc. raphe* je u vezi sa pojavom depresivnosti u PB, ali ovaj biomarker nije dovoljno robustan za dijagnozu depresije u PB.¹⁰⁶

Doprinos nekonvencionalnih strukturnih i funkcionalnih metoda MR u ranoj fazi PB je u razumevanju osnova motornih i nemotornih poremećaja, patofiziologije PB, diferencijalne dijagnoze kao i praćenja bolesti. Ispitivanje patologije SN vrši se korišćenjem volumetrijskih analiza, difuzijskog tenzornog imidžinga (DTI), funkcionalne MR (fMRI) u mirovanju i određivanjem količine gvožđa i neuromelanina koji se nalaze u pigmentnim ćelijama *pars compacta* SN. Poslednje dve metode imaju potencijal da postanu visoko senzitivni i specifični markeri PB u ranoj fazi. Korišćenjem imidžinga koji je baziran na paramagnetskim osobinama neuromelanina, pokazano je da kod pacijenata sa PB postoji manje izražen hiperintenzitet u regionu *pars compacta* SN u odnosu na zdrave ispitanike.¹⁰⁷ Unutar SN postoji selektivna vulnerabilnost i neravnomeran gubitak neurona, koji je najizraženiji u strukturi koja je nazvana nigrozom-1.¹⁰⁸ Na 7 T MR identifikovan je ovoidni hiperintenzni region u dorzolateralnom delu SN (podseća na rep lastavice) koji je odgovara strukturi nigrozoma-1 na *post mortem*

preparatu.¹⁰⁹ Dorzalni nigralni hiperintenzitet je kasnije vizuelizovan i na MR aparatu jačine 3 T. Takođe, gubitak neuromelanina u *locus-u coeruleus-u* je verifikovan u prodromalnom stadijumu PB.¹¹⁰ Ipak, ove metode nisu od značaja za razlikovanje PB i atipičnih parkinsonizama gde SN može biti podjednako ili u nekim slučajevima i više zahvaćena.

Za razliku od atipičnih parkinsonizama, u PB bazalne ganglije nisu oštećene ili su veoma blago oštećene. U diferencijalno dijagnostičkom smislu, difuzioni imidžing putamena je koristan za razlikovanje PB od MSA jer pacijenti sa PB imaju normalan nalaz a pacijenti sa MSA imaju povišenu difuzivnost u putamenu.¹¹¹ Automatska volumetrijska segmentacija subkortikalnih regiona je pokazala veliku preciznost u ranoj diferencijalnoj dijagnozi osoba sa parkinsonizmom jer pacijenti sa MSA pokazuju atrofiju putamena, ponsa, cerebeluma, i srednjih cereberalnih pedunkula, pacijenti sa PSP imaju atrofiju mezencefalona i gornjih cereberalnih pedunkula, dok pacijenti sa PB uglavnom ne pokazuju značajnu patologiju u ovim regionima.¹¹²

U volumetrijska merenja se ubrajaju morfometrija bazirana na vokselu (VBM, engl. *voxel-based morphometry*) kojom se pomoću softverskih paketa FSL i FreeSurfer tool¹¹³ vrši procena morfologije, uključujući površinu i gustinu sive mase i ručna ili automatizovana volumetrija kojom se vrši kvantifikacija određenih moždanih regiona od interesa koji su *a priori* definisani. Merenjem debljine korteksa procenjuje se arhitektura korteksa; smanjenje kortikalne debljine dominantno oslikava narušenu citoarhitektoniku korteksa, a manje smanjenje volumena korteksa.¹¹⁴ Većina istraživanja novodijagnostikovanih pacijenata sa PB nisu pokazala atrofiju sive mase ili smanjenje debljine korteksa u odnosu na zdrave ispitanike, ali su tokom praćenja od 2-3 godine pokazane široke zone atrofije sive mase, dominantno frontoparijetalnih i hipokampalnih regiona kao i smanjenje debljine korteksa kod pacijenata u ranoj fazi PB u odnosu na zdrave ispitanike.¹¹⁰ U ranoj fazi PB vremenom dolazi do progresivne akumulacije atrofije sive mase u kaudatusu, putamenu, temporalnim i hipokampalnim, frontalnim i parijetalnim regionima koja dostiže plato u odmaklim fazama bolesti.¹¹⁰ Ove metode su korišćene za ispitivanje progresije kognitivnih poremećaja u PB. Pokazano je da je atrofija hipokampusu, frontotemporalnih regiona, kaudatusa, talamusa i *nc. accumbens-a* u vezi sa progresijom kognitivnih poremećaja u ranoj fazi PB.¹¹⁰

DTI je metoda koja se bazira na kvantifikaciji kretanja odnosno difuzije molekula vode i najčešće se koristi za ispitivanje integriteta bele moždane mase. Merenjima specifičnim za trakt, odnosno traktografijom, ispituje se strukturna povezanost moždanih regiona. Mikrostrukturna oštećenja frontalne i parijetalne bele mase procenjena metodom traktografije prisutna su već u ranoj fazi PB.¹¹⁵ Progresija mikrosstrukturnih oštećenja glavnih motornih puteva i pridruženih traktova bele mase prisutna je već u ranim fazama PB.¹¹⁰

Upotrebom fMR dobija se uvid o adaptibilnosti i plastičnosti mozga, odnosno aktivnosti i funkcionalnoj integraciji neuralnih mreža u miru i prilikom aktivnosti. Ovom metodom se neuronska aktivnost meri pomoću paramagnetskih osobina krvi. Disfunkcija na nivou cerebello-talamo-kortikalnih krugova je u osnovi motornih simptoma PB (najkonzistentniji nalaz u miru je smanjena konektivnost posteriornog putamena), dok se diskonekcija u mezolimbičko-strijatalnim neuronskim krugovima dovodi u vezu sa pojavom nekih NMS.¹¹⁶ Pokazan je i uticaj antiparkinsone terapije na modulaciju neuronskih mreža; uvođenje levodope može delimično da normalizuje smanjenu funkcionalnu povezanost između suplementarne motorne areje, levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i putamena ali i da smanji povišenu konektivnost na nivou cerebeluma.¹¹⁷ I niz kasnijih istraživanja potvrdio je sposobnost levodope da remodeluje funkcionalnu konektivnost u ranoj fazi PB.¹¹⁸

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su grupisani u sledeće celine:

1. Ispitivanje učestalosti, težine i međusobne povezanosti motornih i nemotornih simptoma, uključujući kognitivne, psihijatrijske, poremećaje ANS i spavanja, u inicijalnom motornom stadijumu PB u odnosu na zdrave ispitanike i prospektivno u godišnjim intervalima tokom tri ili pet (zavisno od domena) godina praćenja;
2. Ispitivanje prediktora prisustva motornih i nemotornih simptoma u ranoj fazi PB u trenutku uključivanja u studiju i ispitivanje prediktora evolucije ovih simptoma tokom tri ili pet (zavisno od domena) godina praćenja;
3. Ispitivanje uticaja dopaminergičke terapije na motorne, kognitivne, psihijatrijske, poremećaje ANS i poremećaje spavanja u u inicijalnom motornom stadijumu PB upoređivanjem lečenih i nelečenih pacijenata u trenutku uključivanja u studiju;
4. Ispitivanje simetrije i variabilnosti hoda i povezanosti poremećaja hoda sa drugim motornim i nemotornim simptomima kod novodijagnostikovanih pacijenta sa PB i u odnosu na zdrave ispitanke;
5. Ispitivanje uticaja motornih i nemotornih simptoma na kvalitet života i definisanje prediktora lošijeg kvaliteta života u ranoj fazi PB;
6. Ispitivanje strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti moždanog parenhima kod pacijenata sa hemiparkinsonizmom metodama nekonvencionalne strukturne i fMR u mirovanju u trenutku uključivanja u studiju.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Selekcija ispitanika

3.1.1 Pacijenti u ranoj fazi Parkinsonove bolesti

U istraživanje je uključeno 117 konsekutivnih pacijenata oba pola starijih od 18 godina u početnoj motornoj fazi PB, odnosno u stadijumu hemiparkinsonizma prema klasifikaciji Hoehn i Yahr (stadijum 1).⁴² U klinički deo, ali ne i u neuroradioloki deo istraživanja, uključeni su i pacijenti u motornom stadijumu 1.5 prema klasifikaciji Hoehn i Yahr (hemiparkinsonizam i aksijalna zahvaćenost). Pacijenti su regrutovani u periodu od 01.09.2011. do 01.09.2012. godine.

Neurolozi primarne i sekundarne zdravstvene zaštite u Srbiji bili su podstaknuti da upute novodijagnostikovane pacijente sa PB u Kliniku za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) gde je dijagnoza reevaluirana prema kliničkim kriterijumima *UK Parkinson's Disease Brain Bank*.¹⁶ Pacijenti sa trajanjem simptoma PB kraćim od dve godine su uključeni u studiju. Pacijenti koji nisu na dopaminergičkoj terapiji, kao i oni kod kojih je već započeto lečenje standardnim dopaminergičkim lekovima (preparatima levodope u dozi do 1000 mg dnevno i dopaminskim agonistima uključujući ropinirol i pramipeksol) bili su kandidati za uključivanje u studiju. Uključujući kriterijumi za deo koji se odnosio na neuroimidžing su podrazumevali da pacijenti nisu na dopaminergičkoj terapiji ili su na stabilnoj dopaminergičkoj terapiji u trajanju najmanje od 3 meseca, da im je desna ruka dominantna, da nisu imali major depresivni poremećaj prema DSM-IV¹¹⁹ i HDRS<17 (umerenu ili tešku depresiju).

Isključujući kriterijumi obuhvatali su atipični i sekundarni parkinsonizam, prisustvo češćih genetskih uzroka parkinsonizma, demencije u PB prema preporukama radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete,¹²⁰ psihoze koja zahteva lečenje neurolepticima, drugih neuroloških bolesti, alkoholizma, zavisnosti o psihoaktivnim supstancama i značajnijih povreda glave. Iz dela istraživanja o hodu su isključeni pacijenti i ZK koji su bolovali od neke druge bolesti koja može dovesti do poremećaja hoda (druge neurološke bolesti, ortopedske, oftalmološke, auditivne, vestibularne bolesti). Genetsko testiranje je vršeno u Genetskoj laboratoriji Klinike za neurologiju KCS. Genetskim testiranjem standardnim metodama su kod pacijenata isključene patogene mutacije u *parkin*, *LRRK2*, *DJI*, *PINK1* i *VPS-35* genima. Prisustvo *GBA* mutacije je predstavljalo isključujući kriterijum samo za deo istraživanja koji se odnosio na neuroimidžing. Detekcija prisustva *GBA* mutacije je vršena prema protokolu koji je detaljno opisan u doktorskoj disertaciji dr N. Kresojevića.¹¹

3.1.2. Kontrolna grupa zdravih dobrovoljaca

Kontrolnu grupu je činilo 107 zdravih ispitanika (ZK) koji su bili grupno upareni sa pacijentima sa PB prema godinama, polu i nivou obrazovanja, a činili su je uglavnom partneri i prijatelji pacijenata, kao i zaposleni na Klinici za neurologiju KCS.

3.1.3. Kontrolna grupa pacijenata u uznapredovaloj fazi Parkinsonove bolesti

Pacijenti u uznapredovaloj fazi PB regrutovani su među pacijentima lečenim ambulantno ili hospitalno na Klinici za neurologiju u periodu od 01.01.2012. do 31.12.2013. Ova grupa pacijenata je prospektivno ispitivana u sklopu drugog istraživačkog projekta, a u

ovom istraživanju predstavljali su kontrolnu grupu pacijentima u ranoj fazi PB za određene analize.

3.2. Mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za neurologiju KCS i *Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele*, Milano, Italija. Svi ispitanici (pacijenti i ZK) potpisali su informisani pristanak pre uključivanja u istraživanje.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i sprovedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije,

3.3. Dizajn studije

Istraživanje obuhvata:

1. studiju preseka (PB pacijenti vs. ZK) i
2. prospektivnu kohortnu studiju u trajanju od tri godine sa praćenjem pacijenata sa PB u godišnjim intervalima. Obzirom da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja se i dalje sprovodi na Klinici za neurologiju KCS, a iz koje je deo podataka obrađen za potrebe ove doktorske disertacije, u pojedine analize uključeni su i podaci dobijeni u petoj godini prospektivnog praćenja iste grupe pacijenata.

3.4. Instrumenti merenja kod pacijenata

3.4.1. Kliničko ispitivanje

Kliničko ispitivanje pacijenata je obuhvatalo evaluaciju prema kliničko-demografskim karakteristikama, motornim i nemotornim simptomima PB, uključujući kognitivne, psihijatrijske, autonomne i poremećaje spavanja, i kvalitetu života.

3.4.1.1. Demografski podaci i osnovne kliničke karakteristike

Demografski i osnovni klinički podaci uključujući pol, starost, obrazovanje, faktore okruženja koji predstavljaju rizik za nastanak PB, prisustvo bolesti u porodici, starost na početku bolesti, trajanje bolesti, inicijalne simptome i znake, aktuelnu terapiju, doze dopaminergičkih lekova i odgovor na dopaminergičku terapiju (ne odnosi se na pacijente kod kojih terapija nije započeta prilikom uključivanja u studiju) prikupljeni su pomoću semistrukturisanog upitnika (Prilog 1). Takođe, anamnestički podaci o prisustvu autonomnih poremećaja i poremećaja spavanja, motornih komplikacija, uključujući diskinezije i fluktuacije motornog odgovora, halucinacija, bolnog sindroma, kao i distoničkih fenomena, frizinga i padova su prikupljeni pomoću istog upitnika.

3.4.1.2. Motorni simptomi i poremećaji hoda

Uticaj motornih simptoma na aktivnosti svakodnevnog života, procena težine motornih simptoma i motornih komplikacija vršena je pomoću II, III i IV dela Unificirane skale PB

(MDS-UPDRS) skale, redom.²⁴ Ovo je skala za evaluaciju motornih i nemotornih simptoma PB preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete koja se odnosi na simptome prisutne u prethodnih nedelju dana, a popunjava je većim delom ispitivač (sa izuzetkom dela Ib koji popunjavaju ispitanik ili negovatelj). Odgovori na pojedinačna pitanja MDS-UPDRS skale se skoruju sa 0 (nema), 1 (malo), 2 (blago), 3 (umereno) i 4 (izraženo). Za svaki deo skale računa se subskor, a na kraju i ukupni skor koji se kreće od 0 do 108, pri čemu viši skorovi ukazuju na težu kliničku sliku. Kod pacijenata koji su imali motorne fluktuacije, skala je aplicirana isključivo u *on* fazi.

Drugim delom MDS-UPDRS skale, koji se sastoji od 13 pitanja, ispitivani su prisustvo i težina motornih simptoma i njihov uticaj na svakodnevno funkcionisanje. Simptomi koji se ispituju ovim delom skale su promene u govoru, curenje pljuvačke, žvakanje i gutanje, zatim aktivnosti kao što su jedenje, oblačenje i obavljanje lične higijene, promene u rukopisu, motorno funkcionisanje tokom svakodnevnih aktivnosti, okretanje u krevetu, prisustvo tremora, ustajanje iz sedećeg položaja, hod i frizing.

Motorno ispitivanje (III deo MDS-UPDRS skale) obuhvata klinički pregled sa ciljem objektivne procene govora, ekspresije lica, rigiditeta, hipo- i bradikinezije ekstremiteta, ustajanja iz stolice, hoda, frizinga, posturalnosti i posturalne stabilnosti, bradikinezije tela i tremora ekstremiteta. Sastoji se iz 18 pitanja.

Ispitivanje motornih komplikacija (IV deo MDS-UPDRS skale) se sastoji iz 6 pitanja, koja se odnose na vreme provedeno sa diskinezijama i u *off* stanju, uticaj diskinezija i *off* simptoma na funkcionisanje u svakodnevnim aktivnostima, predvidljivost javljanja *off*-a i prisustvo bolne distonije u *off*-u.

Za potrebe istraživanja motornih karakteristika na incijalnoj evaluaciji i motorne progresije tokom vremena pacijenti su klasifikovani prema metodologiji Stebbins i sar.²⁷ u tremor dominantni fenotip (tremor-D), PIGD dominantni fenotip (PIGD-D) i nedeterminisani fenotip. Korišćenjem različitih pitanja na MDS-UPDRS skali izračunati su skor bradikinezije, skor rigiditeta, aksijalni skor, tremorski skor i PIGD skor. Pacijenti su klasifikovani kao tremor dominantni fenotip (tremor-D) ako je odnos tremorski skor/PIGD skor bio ≥ 1.5 , a kao PIGD dominantni fenotip (PIGD-D) ako je ovaj odnos bio ≤ 1 . Motorna forma bolesti u delu istraživanja koje se odnosilo na kogniciju je određena prema metodologiji Jankovića i sar.³³ Na osnovu odgovora na pitanja o tremoru iz motornog dela MDS-UPDRS skale, pacijenti su klasifikovani u grupu onih kod kojih je tremor bio prisutan (tremor-DA, kada je skor na pitanjima o tremoru bio ≥ 1) i grupu onih kod koji tremor nije bio prisutan (tremor-NE).

Za potrebe neuroradiološkog istraživanja korišćena je UPDRS¹²¹ skala za procenu težine bolesti. Tremorski skor je izračunat kao zbir pitanja 20 i 21 u motornom delu UPDRS skale, a skor bradikinezije je predstavljen pitanjem broj 31 na ovoj skali.

Modifikovana skala po Hoehn i Yahr⁴² korišćena je za određivanje motornog stadijuma bolesti.

Ispitivanje frizinga vršeno je pomoću Upitnika za frizing hoda koji popunjava ispitivač.¹²² Upitnik se sastoji od 6 pitanja, a posebna pažnja se obraća na pitanje 3 kojim se definiše prisustvo ili odsustvo frizinga („Da li osećate da Vam se noge lepe za pod tokom hoda, okretanja ili prilikom započinjanja hoda (frizing)?“). Ispitivač ocenjuje hod, prisustvo, učestalost i trajanje frizinga prilikom hoda, započinjanja hoda i okretanja, uticaj frizinga na svakodnevno funkcionisanje, prisustvo oklevanja prilikom započinjanja hoda i okretanja u poslednjih nedelju dana. Odgovor na svako pitanje se skoruje sa 0-4, ukupan skor iznosi između 0 i 24, pri čemu viši skorovi ukazuju na teže simptome. Pacijent je klasifikovan kao da ima frizing (PB-FOG) ukoliko je a) skor na pitanju 3 iz Upitnika za frizing hoda bio ≥ 1 ¹²³ i ukoliko je najmanje još jedan od kriterijuma pod b) ili c) bio ispunjen: b) frizing opserviran od

strane neurologa tokom pregleda koji je uključivao *Timed Up and Go test*¹²⁴), c) referisanje pacijenta da je doživeo/la frizing nakon detaljnog objašnjenja šta je frizing dobijenog od strane istraživača.

Ispitivanje hoda vršeno je korišćenjem GAITRite elektronske trake dužine 5.5 m (*CIR Systems, Havertown, PA, USA*). Ispitanici su prelazili preko elektronske trake sa sensorima (tri puta u jednom pravcu i tri puta nazad).¹²⁵ Ispitivanje je vršeno prilikom hodanja:

1. uobičajenom brzinom,
2. sa istovremenim izvršavanjem motornog zadatka (nošenje čaše pune vodom uz nastojanje da se voda ne prospe),
3. sa istovremenim izvršavanjem mentalnog zadatka (serijsko oduzimanje „7 od 100”),
4. sa istovremenim izvršavanjem dvostrukog motornog i mentalnog zadatka (nošenje čaše pune vodom uz nastojanje da se ne prospe i serijsko oduzimanje „7 od 100”) tokom hoda.

Ispitanici su tokom testa prolazili prosečno 50 m (6 prolaza po 8-9 m) za svaki zadatak (uobičajeni hod, motorni, mentalni i kombinovani zadatak) što znači da su prosečno hodali oko 200 m tokom ispitivanja.

Podaci dobijeni pomoću senzora u traci osetljivih na pritisak analizirani su pomoću kompjutera sa GAITRite softverom koji je omogućavao izračunavanje vremenskih i prostornih karakteristika hoda. Izračunavani su sledeći parametri: ciklus hoda (period između dve sukcesivne tačke u kojima peta istog stopala dodiruje tlo; sastoji se iz faze stajanja u kojoj je stopalo jedne noge u kontaktu sa podom i faze zamaha), dužina koraka i vreme zamaha (vreme tokom koga prsti stopala ispitivane noge prestaju da budu u kontaktu sa tlom) kao i varijabilnost ovih parametara pomoću koeficijenta varijacije (CV) (na primer, varijabilitet ciklusa hoda = $100 \times (\text{standardna devijacija/srednja vrednost ciklusa hoda})$).

Ekvivalentna dnevna doza levodope (LEDD) i dopaminskih agonista (DA-LEDD) izračunate su pomoću standardizovanih formula.¹²⁶

3.4.1.3. Nemotorni simptomi

Za skrining prisustva NMS korišćeni su I deo MDS-UPDRS skale²⁴ i Upitnik za procenu nemotornih simptoma (NMSQuest).¹²⁷

Prvi deo MDS-UPDRS skale sastoji se od 13 pitanja, od kojih prvih 6 procenjuje ispitivač (deo Ia), a ostalih 7 popunjavaju ispitanik ili negovatelj (deo Ib). Pomoću ove skale procenjeni su težina i uticaj na aktivnosti svakodnevnog života NMS kao što su kognitivni poremećaji, halucinacije, depresivnost, anksioznost, apatija i dopamin-disregulacioni sindrom (deo Ia), kao i problemi sa spavanjem, prekomerna dnevna pospanost, bol, problemi sa mokrenjem, opstipacija, vrtoglavica pri ustajanju i umor (deo Ib).

NMSQuest¹²⁷ se sastoji od 30 pitanja koja se odnose na period od prethodnih mesec dana i koja popunjava ispitanik. Pitanja su grupisana u sledeće domene: gastrointestinalni (7 pitanja), urinarni (2 pitanja), seksualne funkcije (2 pitanja), kardiovaskularni (2 pitanja), apatija/pažnja/pamćenje (3 pitanja), halucinacije/deluzije (2 pitanja), depresija/anksioznost/anhedonija (2 pitanja), spavanje (5 pitanja), drugi simptomi uključujući bol, gubitak težine, edeme, znojenje, diplopije (5 poena).¹²⁸ Svaki pozitivan odgovor označava prisustvo datog NMS i donosi jedan poen, a veći skor označava prisustvo većeg broja NMS.

3.4.1.4. Kognitivni profil

Kognitivni profil ispitanika evaluiran je pomoću ekstenzivne baterije neuropsiholoških testova. Opšte kognitivno funkcionisanje ispitivano je Mini mental testom (MMSE)¹²⁹ i revidiranom verzijom Addenbrooke-ovog kognitivnog testa (ACE-R).¹³⁰

Dijagnoza BKP (PB-BKP)⁶⁰ je postavljena pomoću nivoa II kriterijuma kriterijuma radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete, koji podrazumevaju prisustvo:

1. subjektivnih kognitivnih žalbi od strane pacijenta ili negovatelja (skor 1 ili 2 na pitanju 1 iz MDS-UPDRS skale: „Da li ste u prethodnih nedelju dana imali problema sa upamćivanjem stvari, učestvovanjem u razgovorima, koncentracijom, osećajem da Vam misli nisu bistre ili orijentacijom u komšiluku ili u gradu?“),
2. kognitivnog poremećaja koji ne utiče na samostalnost u svakodnevnom funkcionisanju i
3. oštećenja na najmanje dva neuropsihološka testa u okviru jednog kognitivnog domena (PB-BKP u jednom kognitivnom domenu) ili na jednom testu u dva ili više kognitivnih domena (PB-BKP u multiplim kognitivnim domenima) koja se ne mogu pripisati uzrocima koji nisu PB.

Pacijenti sa PB koji su imali normalna kognitivna postignuća su označeni kao kognitivno neoštećeni (PB-KN).

Neuropsihološka baterija obuhvatala je po dva ili više testova iz svakog od pet kognitivnih domena:

1. egzekutivne funkcije: a) Prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca (*Intra-Extra Dimensional Set Shift Test, CANTAB*) (prilagođeni ukupni broj grešaka),¹³¹ b) Stroop-ov test (skor interferencije),¹³² c) Test fonemske fluentnosti (*Verbal Fluency Test*)¹³³ i d) Raspon cifara, unazad (*Digit backward*);
2. pažnja i radna memorija: a) Test ređanja brojeva (*Digit Ordering Task*) (maksimalni span),¹³⁴ b) Test nizova brojeva - vizuelni test (*Trail Making Test A*),¹³⁵ i c) Raspon cifara, unapred (*Digit forward*);
3. memorija: a) verbalno epizodično pamćenje – Rejev test učenja liste reči (*Rey Auditory Verbal Learning Task -RAVLT*)¹³⁵ i b) vizuelno epizodično pamćenje – Test prepoznavanja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža (*Pattern Recognition Memory Test, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - CANTAB*);¹³¹
4. jezičke funkcije: a) Bostonski test konfrontacionog imenovanja (*Boston Naming Task*)¹³⁶ i b) Test kategorijalne fluentnosti (*Category Fluency Test*)¹³⁷ i
5. vizuoprostorne funkcije: a) Test crtanja sata (*The Clock Drawing test*)¹³⁸ i b) Huperov test složene vizuelne organizacije (*Hooper Visual Organization Test*).¹³⁹

Rezultati neuropsiholoških testova su pretvoreni u z skorove koji su poređeni sa normativnim vrednostima Centra za demenciju KCS za populaciju Srbije za određenu starosnu dob i nivo obrazovanja. Normativne vrednosti su definisane na osnovu neuropsihološkog testiranja 534 kognitivno zdrava ispitanika koji su bili partneri ili prijatelji pacijenata, osoblje Klinike za neurologiju i volonteri u periodu od juna 2008. do decembra 2013. godine. Kognitivno zdravi ispitanici nisu prijavljivali probleme sa kognitivnim funkcionisanjem, bili su potpuno samostalni u svakodnevnom aktivnostima i želeli su da učestvuju u ispitivanju koje je obuhvatalo neurovizuelizacionu proceduru za snimanje mozga (u najvećem broju slučajeva kompjuterizovanu tomografiju), skrining tiroidne funkcije, nivoa vitamina B12, vaskularnih faktora rizika i ultrazvučno snimanje ekstra i intrakranijalnih krvnih sudova mozga. Oštećenje

za dati test je definisano kao z skor <-1 , <-1.5 , or <-2 standardne devijacije (SD) zdravih ispitanika.

Za potrebe prospektivnog ispitivanja kognitivnih poremećaja, a u sklopu drugog istraživanja u koje su bili uključeni, pored podataka o neuropsihološkom testiranju pacijenata u ranoj fazi PB, i podaci dobijeni od pacijenata u uznapredovaloj fazi PB (rezultati nisu prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji), korišćena je klaster analiza. Klaster analiza zasnovana na metodi k-medoida za particioniranje podataka je primenjena na 146 pacijenata sa PB u različitim stadijumima bolesti korišćenjem Gower distance izračunate za sledeće podatke na inicijalnoj evaluaciji: demografski i opšti klinički podaci (godine, pol, godine formalnog obrazovanja, starost na početku bolesti, trajanje bolesti, porodična anamneza), motorni simptomi i znaci (Hoehn i Yahr skala, II i III deo MDS-UPDRS, MDS-UPDRS aksijalni i skorovi bradikinezije, prisustvo diskinezija i flukvacija, Upitnik za frizing, motorni fenotip), LEDD, kognicija i raspoloženje (ACE-R, Hamiltonova skala depresivnosti, Hamiltonova skala anksioznosti, skala apatije) i NMS (halucinacije, RBD, OH, olfaktorna, gastrointestinalna, urinarna i seksualna disfunkcija). Podaci koju su nedostajali su dopunjeni pomoću *Random Forest* algoritma. Srednja godišnja vrednost promene (%) skorova na neuropsihološkim testovima je izračunata kao procent razlike između skorova u trećoj godini praćenja (procenjenih na osnovu regresionog nagiba u longitudinalnom modelu koji je uključivao vreme kao kontinuiranu varijablu) i na inicijalnoj poseti. P vrednosti su prilagođene za multipla poređenja korišćenjem Benjamini-Hochberg procedure.

U delu koji se odnosio na ispitivanje kognicije kod pacijenata heterozigotnih nosilaca *GBA* mutacije u odnosu na pacijente koji nisu bili nosioci mutacije u ovom genu, korišćeni su sledeći upitnici: 1) za procenu egzekutivnih funkcija testovi fonemske¹³³ i kategorijalne¹³⁷ fluentnosti, Stroop-ov test (skor interferencije),¹³² i Test nizova brojeva - vizuelni test,¹³⁵ 2) za procenu pažnje Raspon cifara, unapred i subtest ACE-R za pažnju,¹³⁰ 3) za ispitivanje pamćenja Rejov test učenja liste reči¹³⁵ i subtest za pamćenje iz ACE-R,¹³⁰ 4) za procenu vizuoprostornih funkcija Huperov test složene vizuelne organizacije¹³⁹ i 5) za procenu jezičkih funkcija Bostonski test konfrontacionog imenovanja¹³⁶.

U prospektivnoj studiji poremećaja hoda u ranoj fazi PB su za procenu kognitivnog funkcionisanja korišćeni MMSE¹²⁹ i ACE-R¹³⁰, kao i sledeći testovi za ispitivanje kognitivnih domena: 1) za ispitivanje egzekutivnih funkcija i radne memorije test fonemske fluentnosti¹³³, subtest ACE-R za fluentnost¹³⁰, test ređanja brojeva (maksimalni skor)¹³⁴, Stroop-ov test (skor interferencije),¹³² Raspon cifara, unazad i Test nizova brojeva - vizuelni test¹³⁵, 2) za ispitivanje pažnje subtest ACE-R za pažnju¹³⁰, 3) za ispitivanje pamćenja Rejov test učenja liste reči¹³⁵ i subtest za pamćenje iz ACE-R¹³⁰, 4) za ispitivanje vizuoprostornih funkcija Huperov test složene vizuelne organizacije¹³⁹ i subtest ACE-R za vizuoprostorne funkcije¹³⁰ i 5) za ispitivanje jezika Bostonski test konfrontacionog imenovanja¹³⁶ i subtest za jezičke funkcije iz ACE-R¹³⁰.

3.4.1.5. Psihijatrijski profil i poremećaji spavanja

Psihijatrijski skrining vršen je pomoću standardnih skala. Za procenu depresivnosti, anksioznosti i apatije korišćene su Hamiltonova skala depresivnosti (HDRS),¹⁴⁰ Hamiltonova skala anksioznosti (HARS)¹⁴¹ i Skala apatije (AS),¹⁴² redom. Prisustvo depresivnosti anksioznosti i apatije je definisano na osnovu skorova na odgovarajućim skalama, a to su 9/10 za HDRS,¹⁴³ 12/13 za HARS¹⁴⁴ i 13/14 za AS.¹⁴²

SCOPA-PC skalom ispituju se halucinacije, deluzije, paranoidna ideacija, fenomen poremećenog spavanja, konfuznost, seksualne preokupacije i kompulzivno ponašanje.

Prisustvo svakog simptoma je ocenjivano sa 0 (nikada), 1 (ponekad), 2 (regularno) ili 3 (često), što daje opseg ukupnog skora između 0 i 21, a viši skor označava više psihijatrijskih komplikacija.

NPI¹⁴⁶ je korišćen za procenu učestalosti (skor 0-4 na svakom pitanju) i težine (skor 0-3 na svakom pitanju) deset NPS uključujući deluzije, halucinacije, agitaciju, disforiju, anksioznost, euforiju, apatiju, dezinhibiciju, iritabilnost, aberantno motorno ponašanje, a na osnovu razgovora sa negovateljem. Dva pitanja koja se odnose na neurovegetativne simptome kao što su poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita nisu korišćena u ovom istraživanju jer su ispitana u okviru drugih primenjenih upitnika. Skor za svaki simptom dobijen je množenjem učestalosti i težine, sa rasponom skorova 0-12. Ukupan NPI skor je zbir skorova na pojedinačnim pitanjima (0-120). NPI je korišćen samo u trenutku uključivanja u istraživanje, a pacijenti nisu retestirani pomoću ovog upitnika u prospektivnoj fazi studije.

Poremećaji spavanja ispitivani su pomoću Skale za procenu ishoda u PB-problemi spavanja (SCOPA-SLEEP)¹⁴⁹ i Upitnika za skrining RBD (RBD-SQ).¹⁵⁰

SCOPA-SLEEP skala¹⁴⁹ se sastoji od odvojenih upitnika kojima se procenjuju noćno spavanje (SCOPA-NS) i dnevna pospanost (SCOPA-DS), koje popunjava ispitanik, a pitanja se odnose na prethodnih mesec dana. Upitnik za noćno spavanje se sastoji od pet pitanja koja se odnose na probleme sa usnivanjem, često buđenje u toku noći, dugo ležanje u krevetu pre ponovnog usnivanja, prerano buđenje i suviše kratko spavanje u toku noći, a na koja se može odgovoriti sa 0 (nikada), 1 (ponekad), 2 (regularno) or 3 (često). Ovom skalom se procenjuju započinjanje sna, fragmentacija sna, efikasnost i trajanje spavanja kao i rano buđenje. Maksimalni skor je 15, a viši skorovi označavaju više problema sa spavanjem u toku noći. Preporučeni presečni skor za „loše spavače“ na SCOPA-NS skali je 6/7.¹⁵¹ Dodatno pitanje kojim ispitanik procenjuje kvalitet noćnog spavanja na skali od 0 do 7 (0- veoma dobro, 7- veoma loše) ne ulazi u ukupan skor SCOPA-NS i predstavlja opštu meru kvaliteta sna. SCOPA-DS se sastoji iz šest pitanja, sa istim načinom skorovanjem kao i na SCOPA-NS skali. Ispitanici odgovaraju koliko često iznenada zaspe, da li se to dešava u određenim situacijama (dok sede, gledaju televiziju, čitaju, ili dok pričaju sa drugom osobom), koliko često imaju problema da ostanu budni i da li prekomernu pospanost smatraju problematičnom. Maksimalni skor na skali je 18, a viši skorovi označavaju teži stepen dnevne pospanosti. Preporučeni presečni skor za prekomernu dnevnu pospanost na SCOPA-DS skali je 4/5.¹⁵¹

Upitnik za skrining RBD¹⁵⁰ se sastoji od 10 pitanja sa ponuđenim pozitivnim i negativnim odgovorom na svako pitanje. Popunjava ga ispitanik, a dobrodošla je i pomoć osobe koja spava u istom krevetu ili sobi sa ispitanikom. Pitanjima 1-4 se ispituju učestalost i sadržaj snova i njihova povezanost sa pokretima i ponašanjem ispitanika u toku noći. Pitanje 5 se odnosi na samopovređivanje i povređivanje partnera. Šesto pitanje se sastoji iz podpitanja o noćnoj vokalizaciji, iznenadnim pokretima ekstremiteta, kompleksnim pokretima i padanju stvari koje se nalaze u okolini ispitanika, kojima se detaljnije procenjuje ponašanje u toku noći. Noćno buđenje se ispituje pitanjima 7 i 8, pitanje 9 je uopšteno i odnosi se na poremećeno spavanje, a pitanje 10 na prisustvo bilo kog neurološkog oboljenja. Maksimalni skor na skali je 13, a minimalni skor kod pacijenata obolelih od PB je 1 (obzirom da svi imaju jedan poen na pitanju broj 10).

Dijagnoza verovatnog RBD je postavljena korišćenjem preporučenog skora na RBD-SQ od 4/5.¹⁵² Pre apliciranja RBD-SQ od ispitanika je uzeta anamneza o spavanju uključujući i razgovor o simptomima RBD, jer je pokazano da su senzitivnost i specifičnost ove skale značajno viši ukoliko se skala popunjava nakon razgovora sa lekarom.¹⁵² Dijagnoza definitivnog RBD prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja¹⁵³ zahteva polisomnografsko ispitivanje.

3.4.1.6. Poremećaji kontrole impulsa

Dijagnoza patološkog kockanja i kompulzivnog jedenja postavljena je prema DSM-IV.¹¹⁹ Patološko kockanje¹¹⁹ postoji kada je ispunjeno najmanje 5 ili više karakteristika unutar kriterijuma A kao i kriterijum B (modifikovano iz Marković V, 2017.):¹⁵⁴

- A. Perzistentno i rekurentno maladaptivno kockanje koje karakteriše:
1. preokupiranost kockanjem (preokupiranost razmišljanjem o prethodnim iskustvima sa kockanjem, planiranje sledećeg kockanja, razmišljanje o sticanju novca za kockanje),
 2. potreba za kockanjem sa sve većom količinom novca potrebnom da se dostigne isti stepen uzbuđenja,
 3. ponavljani neuspešni napori da se kontroliše, smanji, vrati se na raniji nivo ili zaustavi kockanje,
 4. nemir i iritabilnost pri pokušaju da se smanji ili prestane sa kockanjem,
 5. kockanje kao način da se pobegne od problema ili olakša disforično raspoloženje (npr. osećaj bespomoćnosti, krivice, anksioznosti, depresije),
 6. gubitak novca vodi vraćanju sledećeg dana da bi se „povratio gubitak”,
 7. laganje porodice, lekara i drugih ljudi kako bi se prikrio stepen okupiranosti kockanjem,
 8. činjenje protivzakonitih dela kao što su krivotvorenje, prevare, krađe, pronevere kako bi se finansiralo kockanje,
 9. ugrožavanje ili gubitak značajne veze, posla, prilike za obrazovanje ili napredak u karijeri usled kockanja,
 10. oslanjanje na druge da obezbede novac kako bi se olakšala loša finansijska situacija izazvana kockanjem.
- B. Kockanje se ne može bolje objasniti maničnom epizodom.

Kompulzivno jedenje je u DSM-IV¹¹⁹ označeno kao bindž (eng. *binge*) jedenje, a dijagnostikuje se na osnovu prisustva rekurentnih epizoda bindž jedenja (kriterijum A) udruženih sa 3 od 5 karakteristika unutar kriterijuma B i kriterijuma C-E (modifikovano iz Marković V, 2017.):¹⁵⁴

- A. Rekurentne epizode bindž jedenja. Epizoda se karakteriše prisustvom:
1. jedenja u određenom vremenskom intervalu (na primer bilo koji dvosatni period) količine hrane koja je definitivno veća nego što bi uobičajeno ljudi pojeli u istom periodu vremena i pod istim okolnostima i
 2. osećaje, gubitka kontrole nad jedenjem tokom epizode (osećaj da se ne može prestati ni kontrolisati šta i koliko se jede).
- B. Bindž epizode su povezane sa navedenim:
1. jedenje značajno brže od uobičajenog,
 2. jedenje do neprijatnog osećaja punoće,
 3. jedenje velike količine hrane bez osećaja gladi,
 4. jedenje u samoći zbog osećaja osramoćenosti količinom hrane koja se unosi,
 5. osećaj gađenja sobom, depresije ili krivice nakon prejedanja.
- C. Značajan distress usled prisustva prejedanja.
- D. Epizoda se javlja u proseku dva puta nedeljno tokom 6 meseci.
- E. Jedenje nije vezano sa pojavom neprimerenih kompenzatornih ponašanja (čišćenje, gladovanje, ekscesivno vežbanje) i ne javlja se isključivo tokom anoreksije ili bulimije.

Patološka hiperseksualnost je dijagnostikovana prema kriterijumima Voon i sar.¹⁵⁵ koji zahtevaju prisustvo najmanje jedne karakteristike unutar kriterijuma A i C kao i prisustvo kriterijuma B i D (modifikovano iz Marković V, 2017.):¹⁵⁴

- A. Seksualne misli ili ponašanja su ekscesivna ili predstavljaju atipičnu promenu u odnosu na bazična:
1. maladaptivna preokupacija seksualnim mislima,
 2. neprimereno ili preterano zahtevanje seksualnog odnosa od supružnika ili partnera,
 3. habitualni promiskuitet,
 4. kompulzivna masturbacija,
 5. upotreba telefonskog seksa ili pornografije,
 6. parafilije.
- B. Ponašanje mora biti prisutno tokom barem 1 meseca.
- C. Ponašanje izaziva:
1. vidljiv distres,
 2. pokušaji da se kontrolišu misli ili ponašanje su bili neuspešni ili su vodili izraženoj anksioznosti ili distresu,
 3. ponašanja oduzimaju značajnu količinu vremena,
 4. interferiraju značajno sa socijalnim ili okupacionim angažmanom.
- D. Ponašanje nije ekskluzivno vezano za period hipomanije ili manije.
- E. Ako su ispunjeni svi kriterijumi osim onih pod C, poremećaj je supsindromski.

Dijagnoza kompulzivne kupovine postavljena je prema kriterijumima McElroy i sar.¹⁵⁶ koji podrazumevaju (modifikovano iz Marković V, 2017.):¹⁵⁴

1. maladaptivnu preokupaciju kupovinom ili prisustvo impulsa i ponašanja u pravcu maladaptivne kupovine na osnovu najmanje jednog od:
 - a) česte preokupacije impulsima,
 - b) česte kupovica koje se ne mogu priuštiti, često kupovanje predmeta koji su nepotrebni,
2. da preokupacija, impulsi i ponašanja vezana za kupovinu izazivaju značajan distres, oduzimaju značajno vreme, interferiraju sa socijalnim ili okupacionim funkcionisanjem ili rezultiraju u finansijskim problemima (dugovima i bankrotom) i
3. da se ekscesivno kupovanje ne javlja isključivo tokom perioda hipomanije ili manije.

Dijagnoza pundinga postavljena je pomoću kriterijuma Evansa i sar.¹⁴⁸ modifikovanih za kliničku upotrebu od strane Fasana i Petrovića,¹⁵⁷ prema kojima je potrebno da pacijent potvrdno odgovori svih 7 pitanja (modifikovano iz Marković V, 2017.):¹⁵⁴

1. Da li imate hobi i da li ga upražnjavate i nakon započinjanja dopaminergičke terapije?
2. Da li Vas hobi opušta ili deluje umirujuće na vas?
3. Da li aktivnosti vezane za Vaš hobi ne nastaju kao posledica straha ili anksioznosti?
4. Da li vas je teško odvratiti od aktivnosti vezanih za vaš hobi?
5. Da li se uznemirite ili naljutite kada Vas odvrćaju od vašeg hobija?
6. Da li se dešava da napravite nered ili štetu tokom obavljanja hobija?
7. Da li se dešava da ne možete da prestanete da obavljate aktivnosti vezane za vaš hobi?

Dopamin disregulacioni sindrom je definisan pomoću dijagnostičkih kriterijuma za hedonistički disregulacioni sindrom usled neadekvatne upotrebe dopaminergičke terapije¹⁵⁸ prema kojima je potrebno je da sledeće stavke budu ispunjene:

1. PB reaktivna na levodopu,
2. potreba za povećanjem antiparkinsone terapije u dozama većim od potrebnih za adekvatnu kontrolu simptoma parkinsonizma,
3. potreba za povećanjem antiparkinsone terapije čak i u prisustvu izraženih diskinezija, odnosno čak i tokom očiglednog *on* perioda, gomilanje lekova, suprotstavljanje smanjenju antiparkinsone terapije, odsustvo bolne distonije,

4. poremećeno socijalno i radno funkcionisanje (svadljivost, agresivnost, gubitak prijatelja, odsustvovanje sa posla, gubitak posla, problemi sa zakonom, porodični problemi),
5. pojava hipomaničnog, maničnog ili ciklotimičnog ponašanja povezanog sa kompulzivnom upotrebom dopaminergičke terapije,
6. pojava sindroma odvikavanja (zavisnosti od supstance) prilikom smanjenja antiparkinsonske terapije u vidu disforije, depresije, iritabilnosti, anksioznosti,
7. trajanje simptoma vezanih za kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije najmanje 6 meseci.

Ispitivanje težine PKI vršeno je pomoću Upitnika za impulsivno-kompulzivni poremećaj u PB (QUIP)¹⁴⁷ i punding u PB.¹⁴⁸

3.4.1.7. Poremećaji autonomnog nervnog sistema

Simptomi autonomne disfunkcije procenjeni su pomoću Skale za procenu ishoda u PB-autonomnih simptoma (SCOPA-AUT),¹⁵⁹ koja se sastoji od 25 pitanja, podeljenih u šest domena:

1. kardiovaskularni (3 pitanja): osećaj nesvestice prilikom ustajanja i dužeg stajanja i gubici svesti,
2. gastrointestinalni (7 pitanja): problemi sa gutanjem, zagrcnjavanjem, curenjem pljuvačke, sitošću nakon uzimanja malih količina hrane, opstipacijom (pražnjenje creva ≤ 2 puta nedeljno), naprezanjem da bi se imala stolica, nevoljnim gubitkom stolice,
3. urinarni (6 pitanja): teškoće sa odlaganjem mokrenja, nevoljnim umokravanjem, osećajem neispražnjenosti nakon mokrenja, oslabljenim mlazom urina, učestalim mokrenjem (nakon manje od dva sata u odnosu na prethodno mokrenje) i noćnim mokrenjem,
4. termoregulatorni (4 pitanja): pojačano ili smanjeno znojenje i smetnje prilikom toplog ili hladnog vremena,
5. pupilomotorni (1 pitanje): prisustvo hipersenzitivnosti pri jakoj svetlosti i
6. seksualni (4 pitanja): problemi sa potencijom i ejakulacijom (za muškarce), suvoća vagine ili problemi sa postizanjem ogradza (za žene).

Pitanja se odnose na prethodnih mesec dana, a popunjava ih ispitanik. Prisustvo svakog simptoma je ocenjeno sa 0 (nikada), 1 (ponekad), 2 (regularno) or 3 (često). Obzirom da za ovu skalu još uvek nisu preporučeni i validirani skorovi koji bi označavali prisustvo autonomne disfunkcije, smatrano je da je autonomni domen zavaćen ako je subskor datog domena bio najmanje 1, odnosno kada se najmanje jedan simptom javljao najmanje ponekad. Kumulativni broj zahvaćenih autonomnih domena (0-6 zahvaćenih domena; da bi se domen smatrao zahvaćenim bio je potreban subskor najmanje 1 u datom domenu) korišćen je kao mera proširenosti autonomne disfunkcije.

3.4.2. Ispitivanje kvaliteta života

Kvalitet života ispitanika ispitivan je pomoću PDQ-39 upitnika,¹⁶⁰ verzije validirane na srpski jezik,¹⁶¹ koji se sastoji od 39 pitanja koja se odnose na prethodnih mesec dana, a popunjava ga ispitanik. Pitanja se skoruju sa 0 (nikada), 1 (povremeno), 2 (ponekad), 3 (često) i 4 (uvek ili ne mogu uopšte), a viši ukupni skor odražava lošije zdravstveno stanje. Pitanja su grupisana u 8 dimenzija:

1. pokretljivost (10 pitanja): ispituju se problemi prilikom odmaranja, obavljanja kućnih poslova, nošenja kesa iz kupovine, hodanja 800 m, hodanja 100 m, snalaženja oko kuće i

- na javnim mestima, potreba za prisustvom pratioca prilikom izlaska iz kuće, strah od pada u javnosti i vezanost za kuću,
2. aktivnosti svakodnevnog života (6 pitanja): procenjuju se poteškoće prilikom kupanja, oblačenja, zakopčavanja dugmadi i vezivanja pertli, pisanja, sečenja hrane, držanja pića,
 3. emocionalno blagostanje (6 pitanja): odnosi se na ispitivanje depresivnosti, osećaja izolovanosti i usamljenosti, plačljivosti, besa i ogorčenosti, anksioznosti i brige o budućnosti,
 4. stigma (4 pitanja): ispituju se potreba za prikrivanjem PB, izbegavanje pijenja i jedenja u javnosti, osećaj sramote zbog PB, zabrinutost zbog reakcija drugih ljudi,
 5. socijalna podrška (3 pitanja): odnosi se na probleme u odnosima sa bliskim osobama, izostanak podrške bračnog druga/partnera, porodice i prijatelja,
 6. pamćenje (4 pitanja): procenjuje se prisustvo prekomerne dnevne pospanosti, uznemirujućih snova i halucinacija, problema sa koncentracijom i pamćenjem,
 7. komunikacija (3 pitanja): odnosi se na probleme u govoru, osećaj nesposobnosti da se adekvatno komunicira, i osećaj odbačenosti od drugih,
 8. telesni diskomfort (3 pitanja): ispituje se prisustvo bolnih grčeva i spazma u mišićima, trnjenje, bol i neprijatan osećaj hladnoće i toplote.

Za svaku dimenziju kvaliteta života izračunava se dimenzioni skor koji predstavlja zbir skorova na pitanjima unutar jedne dimenzije podeljen sa najvišim mogućim skorom na pitanjima unutar te dimenzije, pomnožen sa 100. Dimenzioni skorovi su u rasponu od 0 do 100, pri čemu viši skor označava lošije funkcionisanje u datoj sferi kvaliteta života. PDQ-39 zbirni indeks skor (PDQ-39ZI) je jedinstvena, opšta mera uticaja bolesti na funkcionalnost i blagostanje i izračunava se deljenjem zbira dimenzionih skorova sa brojem dimenzija, odnosno sa 8.¹⁶²

3.4.3. Neuroradiološko ispitivanje

3.4.3.1. Akvizicija MR

Neuroradiološko ispitivanje je vršeno na aparatu od 1.5 T Philips Achieva na kome su snimljene T2* *single-shot* eho planarne slike za fMR u miru (vreme repeticije (TR, engl. *repetition time*)/vreme eho (TE, engl. *echo time*)=300/35 ms, trajanje eha=51, ugao okretanja=90°, 200 setova od po 30 preseka debljine 4 mm, veličina matriksa=128 x 128, vidno polje (FOV, engl. *field of view*)=20 x 240 mm, rezolucija u ravni=1.875 x 1.875 mm, vreme akvizicije=10 minuta). Ispitanici su snimani između 10 i 11 časova pre podne, što je za pacijente koji su bili na terapiji 90 - 120 minuta nakon prve jutarnje doze dopaminergičkih lekova. Pored fMR, sledeće sekvence su snimljene kod svih ispitanika:

2. dual-eho turbo spin-eho (TR=3125 ms, TE=20/100 ms, trajanje eha=6, 44 aksijalnih preseka, debljine 3 mm, veličina matriksa=256 x 247, FOV=240 x 195 mm, *SENSE Parallel Reduction Factor In-Plane*=1.5),
3. trodimenzionalni T1-*transient field* eho (pravac faze= anteriorno-posteriorno; TR=7.34 ms, TE=3.40 ms, vreme inverzije=1000 ms, ugao okretanja=8°, veličina matriksa= 256 x 256 x 180, FOV= 256 x 256 x 180, *SENSE Parallel Reduction Factor out-of-Plane*=1.5, sagitalna orijentacija) i
4. pulsni gradijent spinalni eho *single shot* planarni eho (TR=6713 ms, TE=86 ms, ugao okretanja=90°, veličina matriksa=112 x 112, FOV=224 x 224 mm; 50 graničnih, aksijalnih preseka, debljine 2.6 mm, *SENSE Parallel Reduction Factor In-Plane*=2), sa difuzionim

gradijentima primenjenim u 65 nelinearnih pravaca (b faktor= 1000 s/mm²) i u 7 proseka akvizicije b=0.

3.4.3.2. Analiza MR

Analizu dobijenih snimaka vršio je iskusan radiolog ili neurolog nije bio upoznat sa identitetom ispitanika. Hiperintenziteti bele mase su identifikovani na dual eho sekvenci, a njihov volumen je meren korišćenjem Jim softverskog paketa (*Version 5.0, Xinapse Systems, Northants, UK, <http://www.xinapse.com/>*).

3.4.3.3. Preprocesiranje fMR u miru

Obrada podataka fMR u miru je vršena pomoću softverske biblioteke FMRIB (FSLv4.1.7). Korišćenjem alatke za ekstrakciju okolnih struktura (engl. *Brain Extraction Tool*) T1 snimci mozga su oslobođeni kostiju lobanje, a zatim su podeljeni na sivu masu, belu masu i likvor pomoću alatke za automatsku segmentaciju (engl. *Automated Segmentation Tool*). Dobijene slike su registrovane u nativni prostor za svakog ispitanika kroz linearnu transformaciju sa 7 stepena slobode korišćenjem odgovarajuće alatke (engl. *Linear Image Registration Tool*).¹⁶³ Prva četiri volumena fMR podataka su obrisana da bi se postigla potpuna stabilizacija magnetnog signala. Potom su pojedinačni fMR snimci obrađeni korišćenjem MELODIC (engl. *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*, verzija 3.10, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic/>).¹⁶⁴ Primenjen je standardni FSL preprocesing: (1) korekcija pokreta pomoću MCFLIRT, (2) vremensko filtriranje (niža frekvencija: 0.01 Hz), (3) prostorno poravnanje (Gaussian Kernel od FWHM 6 mm) i (4) analiza nezavisne komponente u jednoj sesiji (engl. *ICA*). Grupni proseci srednjih kvadratnih vrednosti kretanja su izračunati pomoću MCFLIRT¹⁶³: (1) relativno kretanje od 0.08 mm za ZK i 0.06 mm za pacijente sa i bez dopaminergičke terapije (p=0.53) i (2) apsolutno kretanje od 0.36 mm za ZK, 0.35 mm neležene pacijente sa PB i 0.38 mm sa pacijente sa PB na dopaminergičkoj terapiji (p=0.25). Vizuelna inspekcija dobijenih nezavisnih komponentata vršena je da bi se procenile njihove prostorne i vremenske karakteristike.¹⁶⁴ Nezavisne komponentne koje su mogle biti pripisane pomeranju glave ispitanika tokom snimanja, fiziološkoj buci ili fluktuaciji toka likvora su obrisane iz originalnog seta pomoću „*fslregfilt*” alatke.

3.4.3.4. Ispitivanje funkcionalne povezanosti

Funkcionalna povzanost bazirana na semenu od interesa ispitana je korišćenjem dvostepene regresione analize iz softverske biblioteke FMRIB (FSLv4.1.7). Vremenske serije bele mase, likvora i zapremine celog mozga u nativnom prostoru fMR su izvučene iz prethodno obrađenih podataka koji su bili lišeni signala buke i izvršena je regresija njihovih efekata korišćenjem *fMRI Expert Analysis* alatke. Kreirana su četiri regiona od interesa (ROI) za svaku hemisferu uključujući kaudatus, putamen, globus pallidus i talamus korišćenjem Harvardsko-oksfordskog supkortikalnog atlasa i registrovana su u nativnom prostoru fMR u miru za svakog ispitanika preko pojedinačnih T1 slika korišćenjem linearne transformacije sa 12 stepena slobode. Dodatno, putamen je podeljen na anteriorni i posteriorni deo, sa granicom između dva dela u nivou posteriornog aspekta forniksa na aksijalnom preseku.¹⁶⁵ Srednje vremenske serije za ROI su izračunate, uključene kao regresori u generalni linearni model i ortogonalizovane u odnosu na druge prema Gram Schmidt procesu implementiranom u FSL. Obzirom da definisani ROI pripadaju istoj kortiko-strijatalnoj mreži ortogonalizacija je sprovedena da bi se

obezbedilo da njihove vremenske serije odražavaju njihovu promenljivost. Ovaj pristup ne dovodi do smanjivanja funkcionalne povezanosti zbog odstranjivanja zajedničke varijabilnosti ili arteficialnog generisanja negativnih korelacija.^{166,167} Rezultat ovog koraka predstavljaju mape sa svim pozitivno i negativno predviđenim vokselima za svakog regresora. Ove mape su registrovane u standardnom šablonu Montrealskog instituta za neurologiju pomoću linearne transformacije sa 12 stepeni slobode. Mape funkcionalne povezanosti za pacijente sa hemiparkinsonizmom, čiji su simptomi bili na levoj strani, su okrenute oko x ose pomoću „*fslswapdim*” (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>), tako da je hemisfera kontralateralna zahvaćenom ekstremitetu bila leva kod svih (koja je nazvana „više zahvaćenom“, dok je desna hemisfera definisana kao „manje zahvaćena“). Razlike među grupama su ispitane pomoću modela sa mešovitim efektima (FLAME), prilagođenim godinama ispitanika. Korekcije za multipla poređenja su izvršena na nivou klastera korišćenjem Hausove teorije slučajnih polja, $Z > 2.3$, značajnost klastera $p < 0.05$.¹⁶⁸ Koristeći FLAME, ispitivan je i odnos funkcionalne povezanosti i motornih skorova UPDRS i LED pomoću dva modela sa mešovitim efektima. Prvim modelom, koji je uključivao mape funkcionalne povezanosti svih pacijenata sa PB kao zavisnu varijablu i motorni skor UPDRS kao kovarijatu, ispitivana je veza između funkcionalne povezanosti i motornog skora UPDRS kod dve grupe pacijenata. Drugim modelom, koji je uključivao mape funkcionalne povezanosti samo pacijenata sa PB koji su lečeni dopaminergičkom terapijom kao zavisnu varijablu i LED vrednost kao kovarijatu, ispitivana je veza između funkcionalne povezanosti i LED kod lečenih pacijenata.

3.4.3.5. Ispitivanje atrofije sive mase: morfometrija zasnovana na vokselu

Morfometrija zasnovana na vokselu je sprovedena pomoću SPM8 (engl. *Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience*, London, Engleska) i DARTEL (engl. *Diffomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie*) registracionog algoritamskog metoda.¹⁶⁹ Pre standardne obrade, snimci pacijenata sa hemiparkinsonizmom čiji su simptomi bili na levoj strani su okrenuti oko x ose pomoću „*fslswapdim*” alatke (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>). Zatim, 1) T1 snimci su segmentovani korišćenjem standardnog objedinjenog segmentacionog modela¹⁷⁰ da bi se dobile mape verovatnoće sive mase, bele mase i likvora, 2) slike su importovane u DARTEL, rigidno poređane, segmentovane na sivu masu, belu masu i likvor (pomoću segmentacionih parametara iz koraka 1) i ponovo pretvorene u 1.5 mm izotropne voksele, 3) segmenti sive mase su bili istovremeno registrovani pomoću DARTEL, 4) polja protoka su primenjena na rigidno poređane segmente koji su odvojeni u zajednički DARTEL prostor i menjani pomoću Jakobijanskih determinanti, 5) izmenjene slike iz DARTEL su normalizovane prema šablonu Montrealskog instituta za neurologiju korišćenjem transformacije procenjene prema šablonu za sivu masu iz DARTEL i mapa *a priori* verovatnoće sive mase bez ponovnog uzorkovanja.¹⁷¹ Pre statističke analize, slike su uglađene pomoću filtera od 8 mm (engl. *Full-Width Half-Maximum Gaussian filter*). Slike sive mase, bele mase i likvora koje nisu bile uglađene su korišćene za izračunavanje ukupnog intrakranijalnog volumena. Razlike u gustini sive mase među grupama su ispitivane korišćenjem analize kovarijanse prilagođene prema starosti i ukupnom intrakranijalnom volumenu.

3.4.3.6. Ispitivanje oštećenja bele mase: prostorna statistika bazirana na analizi traktova

Difuzioni MR snimci su korigovani za distorzije uzrokovane vrtložnim strujama i pokretima pomoću algoritma koji su opisali Rohde i sar.¹⁷² (http://white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI_Preprocessing; http://white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI_Preprocessing#dti_Raw_Preprocessing_Pipeline). Ova korekcija kombinuje 3D korekciju pokreta rigidnih tela (6 parametara) sa ograničenim nelinearnim iskrivljenjem (8 parametara) na osnovu modela očekivanih distrozija uzrokovanih vrtložnim strujama. Prethodne transformacije su spojene u sledeću transformaciju izračunatu za registraciju difuzionih slika u prostor Montrealskog instituta za neurologiju i primenjene su na difuzione podatke. Izlazne slike za pacijente sa levostranim simptomima su okrenute po x osi (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>). Difuzioni tenzor je procenjen „voksel po voksel“ korišćenjem DTIfit toolbox, koji je deo FMRIB *Diffusion Toolbox* u okviru FSLv4.1.7 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) da bi se dobile mape srednje difuzivnosti i frakcionalne anizotropije (FA). Mape aksijalne i radijalne difuzivnosti su takođe izračunate. Prostorna statistika zasnovana na analizi traktova (engl. *Tract-based spatial statistics* (TBSS) verzija 1.2 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>)) je korišćena za sprovođenje analize difuzijskog tenzornog MR za više ispitanika.¹⁷³ Sledeća procedura je primenjena za poravnavanje volumena FA u standardni prostor: standardna FMRIB58 FA slika je označena kao ciljna FA slika i pomoću FNIRT je izračunata nelinearna transformacija kojom je mapirana FA za svakog subjekta prema ciljanoj slici. Srednja slika FA je kreirana pomoću srednje vrednosti poređanih pojedinačnih FA slika koje su istanjene da bi se napravio skelet FA sa traktovima bele mase zajedničkim za sve ispitanike.¹⁷³ Granica za skelet FA je postavljena na vrednosti 2.0 da bi se isključili vokseli sa niskim vrednostima FA koji verovatno uključuju sivu masu ili likvor. Podaci o pojedinačnoj srednjoj difuzivnosti, FA, aksijalnoj i radijalnoj difuzivnosti su projektovani u ovaj zajednički skelet. Statistička analiza difuzijskog tenzornog MR bazirana na vokselima je primenjena korišćenjem alatke za zaključivanje bazirane na permutaciji za neparametrijski statistički prag („nasumično“, deo FSL)¹⁷⁴. Boj permutacija je ostavljen na 5000.¹⁷⁴ Dobijene statističke mape su definisane sa $p < 0.05$, korigovano za multipla poređenja na nivou klastera korišćenjem opcije za poboljšanje klastera bez praga.¹⁷⁴

3.5. Instrumenti merenja kod kontrolne grupe zdravih dobrovoljaca

Zdravi ispitanici su evaluirani klinički pomoću istih upitnika kao i pacijenti, a koji su bili primenljivi na zdrave osobe. Morfološke i funkcionalne promene u mozgu su ispitivane korišćenjem istih metoda kao i kod pacijenata.

3.5.1. Demografski podaci

Sledeći demografski podaci su prikupljeni od zdravih dobrovoljaca: godine, pol, obrazovanje, porodična anamneza za PB.

3.5.2. Nemotorne manifestacije u sklopu starenja

NMS koji se mogu javiti u sklopu normalnog starenja ispitani su korišćenjem NMSQuest upitnika. Psihijatrijski simptomi evaluirani su pomoću HDRS,¹⁴⁰ HARS,¹⁴¹ skale apatije,¹⁷⁵ SCOPA-PC¹⁴⁵ i QUIP upitnika.¹⁴⁷ Autonomni simptomi i poremećaji spavanja

ispitivani su pomoću SCOPA-AUT¹⁵⁹ i SCOPA-SLEEP upitnika,¹⁴⁹ redom. Neuropsihološka baterija se nije razlikovala od baterije korišćene za ispitivanje pacijenata sa PB.

3.5.3. Ispitivanje hoda

Ispitivanje hoda kod zdravih ispitanika vršeno je pomoću GAITRite elektronske trake (*CIR Systems, Havertown, PA, USA*) korišćenjem istog protokola kao kod pacijenata sa PB.

3.5.4. Ispitivanje kvaliteta života

Kvalitet života zdravih ispitanika ispitivan je pomoću upitnika PDQ-39.¹⁶⁰

3.6. Instrumenti merenja kod kontrolne grupe pacijenata u uznapredovaloј fazi Parkinsonove bolesti

Demografski i klinički podaci pacijenata u odmakloј fazi PB, koji su služili kao dodatna kontrolna grupa pacijentima u ranoј fazi bolesti za ispitivanje NMS i kvaliteta života, su prikupljeni pomoću semistrukurisanog upitnika i uključivali su starost, pol, godine formalnog obrazovanja, starost na početku i dužinu trajanja bolesti i aktuelnu dopaminergičku terapiju.

Motorni simptomi su ispitivani pomoću motornog MDS-UPDRS skora i MDS-UPDRS skora za motorne komplikacije.²⁴ Kod pacijenata koji su imali motorne fluktacije procena motornih simptoma vršena je u *on* fazi. LEDD je izračunata pomoću standardizovane formule.¹²⁶ Opšte kognitivno funkcionisanje ispitano je pomoću MMSE¹²⁹ i ACE-R¹³⁰ testova. Nemotorni simptomi su procenjeni korišćenjem NMSQuest upitnika.¹²⁷ Kvalitet života ispitivan je pomoću upitnika PDQ-39.¹⁶⁰

3.7. Statistička analiza

Deskriptivne statističke metode (proporcija, srednja vrednost, standardna devijacija) su primenjene za opisivanje osobnosti grupa. Za međusobno poređenje dve grupe korišćeni su χ^2 test (za kategorijalne varijable), Studentov t-test (za nezavisne uzorke koji su su raspodeljeni po tipu normalne raspodele), Mann-Whitney test (za nezavisne uzorke čija je distribucija odstupala od normalne raspodele) i ANOVA (za kontinuirane podatke raspodeljene po tipu normalne raspodele). Poređenje srednjih vrednosti i medijana za vezane uzorke izvršeno je pomoću uparenog t-testa i Wilcoxon-ovog testa, redom. Za komparaciju više grupa korišćena je ANOVA sa Bonferroni korekcijom za kontinuirane i Kruskal Wallis-ov test za kategorijalne varijable. Za određivanje povezanosti među varijablama korišćen je Spearmanov test korelacije. Da bi se ispitala razlika na kognitivnim testovima između pacijenata sa PB i ZK, i pacijenata sa PB-BKP i PB-KN upotrebljena je analiza kovarijanse sa HDRS i HARS kao kovarijatama. Diskriminantna funkcionalna analiza tipa unapred „korak po korak” je primenjena da bi se ispitala efikasnost seta psihijatrijskih varijabli (HDRS, HARS, skala apatije, SCOPA-DS i SCOPA-NS) u predikciji kategorijalne pripadnosti grupi pacijenata sa PB ili ZK u trenutku uključivanja u studiju. Linearne regresione analize su korišćene za određivanje varijabli na inicijalnoj poseti ili u različitim vremenskim tačkama tokom praćenja (nezavisne varijable) koje su bile prediktori težine simptoma od interesa (zavisna varijabla). Na primer, linearne regresione analize su korišćene da bi se ispitalo da li se pomoću motornih skorova bradikinezije, rigiditeta, tremorskog i aksijalnog skora kao i skorova na skalama za

procenu psihijatrijskih simptoma (HDRS, HARS, skala apatije) može napraviti predikcija postignuća u različitim kognitivnim domenima. Logistički regresioni modeli su korišćeni da bi se identifikovali faktori rizika (nezavisne varijable) za pojavu određenih simptoma od interesa (zavisna varijabla). Na primer, logističkom regresionom analizom ispitan je uticaj različitih kliničkih varijabli na inicijalnoj evaluaciji (starost, ukupan skor na upitnicima za frizing hoda, HDRS, ACE-R, prisustvo hiposmije i opstpacije) na konverziju tremor-D fenotipa na inicijalnoj evaluaciji u PIGD-D ili nedeterminisani motorni fenotip u trećoj godini praćenja. Zatim, logističke regresione analize su korišćene za procenu efekta starosti, pola, težine depresivnosti i anksioznosti, motornog MDS-UPDRS skora, ukupnog ACE-R skora i dopaminergičkih lekova na početku bolesti na prisustvo PKI ili na pojavu nekog od PKI tokom praćenja (iste kliničke varijable su testirane za svaki PKI, uključujući kompulzivnu kupovinu i jedenje, patološku hiperseksualnost i punding). Umesto dopaminskih agonista, doza levodope je testirana kao prediktor pundinga.

Za određivanje razlika između kontinuiranih varijabli tokom vremena korišćeni su generalizovani linearni modeli za analizu ponovljenih merenja (ANOVA za ponovljena merenja) sa Bonferroni korekcijom za određivanje razlike između dva merenja. Na primer, longitudinalni podaci o težini PB, dozi dopaminergičkih lekova, skorovima na kognitivnim i psihijatrijskim testovima su analizirani korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, pri čemu je poređena grupa PB-PKI, koji su činili pacijenti koji su bilo kada tokom praćenja razvili PKI, sa grupom pacijenata sa PB koji nisu razvili PKI tokom praćenja. Nezavisni prediktori mera ordinalne skale su identifikovani korišćenjem generalizovanog linearnog mešovito regresionog modela koji se bazira na pretpostavci proporcionalnih šansi i povezanosti između ponovljenih merenja kod ispitanika tokom vremena praćenja. Friedman-ov test je korišćen za određivanje razlike između kategorijalnih varijabli u vremenskim tačkama praćenja, a Wilcoxon-ov test za određivanje razlike između dva merenja. Longitudinalna analiza kliničkih podataka u studiji ispitivanja hoda je vršena pomoću ANCOVA modela koji su prilagođeni za skorove na inicijalnoj evaluaciji. Za analizu parametara hoda je korišćena mešovita ANOVA sa jednim faktorom „između ispitanika“ (PB-FOG, PB-bezFOG, ZK) i dva faktora „unutar ispitanika“ (zahvaćena/nezahvaćena noga kod pacijenata sa PB ili leva/desna noga kod ZK i zadatak ili prolaz). Ovom metodom ispitivano je da li interakcija između faktora „između ispitanika“ i „unutar ispitanika“ (nezavisne varijable) utiče na ishod pojave frizinga u petoj godini praćenja (zavisna varijabla). *Post hoc* analiza vršena je pomoću Scheffe korekcije za multipla poređenja.

Analiza podataka je vršena pomoću SPSS 17.0 (SPSS, Čikago, Illinois), a $p < 0.05$ je smatrano značajnim.

4. REZULTATI

4.1. Presečna studija kliničkih karakteristika Parkinsonove bolesti u inicijalnom motornom stadijumu

4.1.1. Ispitivanje motornih simptoma i poremećaja hoda

Motorni simptomi PB u trenutku uključivanja u istraživanje su ispitani kod ukupno 107 od 117 pacijenata u ranoj fazi PB (5 pacijenata je isključeno jer je tokom praćenja kod jednog pacijenata dijagnoza promenjena u MSA, kod jednog u PSP, kod tri u esencijalni tremor, dva pacijenta nisu mogla da urade MR mozga zbog klaustrofobije, jedan pacijent je imao ekstenzivne vaskularne promene bele mase na MR, jedan pacijent je imao meningeom i jedan pacijent nije želeo da završi testiranje).

Kod 86 (80.4%) pacijenata su se prvi simptomi javili na ruci, kod 12 (11.2%) istovremeno na ruci i na nozi i kod 9 (8.4%) samo na nozi. Ukupno 67 (62.2%) pacijenata je imalo inicijalne simptome na desnoj strani tela, a 40 (37.4%) pacijenata na levoj strani tela. Kod jednog (0.9%) pacijenta su simptomi bili simetrični na inicijalnoj evaluaciji. Kod 51 (47.7%) pacijenta je prvi simptom koji su primetili bio tremor, kod 13 (12.1%) pacijenata usporenost, kod 8 (7.5%) pacijenata ukočenost i kod po 3 (2.8%) pacijenta izolovani bol u ramenu, poremećaj pisanja i otežan hoda i kod jednog (0.9%) pacijenta sniženo automatsko mahanje rukom tokom hoda. Preostalih 25 (23.4%) pacijenata je referisalo udruženo javljanje inicijalnih simptoma: po 4 (3.7%) pacijenta usporenost-ukočenost i usporenost-tremor, po 3 (2.8%) pacijenta bol u ramenu-otežano pisanje-otežan hod, tremor-ukočenost i tremor-usporenost-ukočenost, po 1 (0.9%) pacijent bol u ramenu-ukočenost, bol u ramenu-ukočenost-otežano pisanje, bol u ramenu-usporenost, usporenost-otežan hod, usporenost-ukočenost-otežan hoda, usporenost-ukočenost-otežano pisanje, tremor-otežano pisanje, tremor-ukočenost-otežan hod, tremor-usporenost-bol-otežano pisanja, tremor-usporenost-ukočenost-redukovani sinkinetski pokreti. Srednje vrednosti skorova i maksimalni skorovi na potpitanjima motornog dela MDS-UPDRS skale su prikazani u Tabeli 3. Tremor-D motorni fenotip je bio prisutan kod 68 (63.6%) pacijenata, PIGD-D motorni fenotip kod 37 (34.6%) pacijenata i nedefinisani motorni fenotip kod 2 (1.9%) pacijenta. Ni jedan pacijent nije imao diskinezije, dok su samo 4 (3.7%) pacijenta imala motorne fluktuacije u vrlo blagoj formi.

Tabela 3. Težina motornog oštećenja pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB merena pomoću motornog dela MDS-UPDRS skale²⁴

Pitanje iz motornog dela MDS-UPDRS skale	Srednja vrednost \pm SD	Najviši registrovan skor
Govor	0.5 \pm 0.6	2
Facijalna ekspresija	1.1 \pm 0.4	2
Rigiditet vrata	0.5 \pm 0.6	2
Rigor na desnoj ruci	0.8 \pm 0.7	2
Rigor na levoj ruci	0.5 \pm 0.7	2
Rigor na desnoj nozi	0.7 \pm 0.6	2
Rigor na levoj nozi	0.4 \pm 0.6	2
Otvaranje i zatvaranje palca i kažiprsta na desnoj ruci	0.9 \pm 0.8	3
Otvaranje i zatvaranje palca i kažiprsta na levoj ruci	0.5 \pm 0.7	3
Otvaranje i zatvaranje pesnice desnom šakom	0.7 \pm 0.7	3
Otvaranje i zatvaranje pesnice levom šakom	0.5 \pm 0.6	2
Pronacija i supinacija desnom šakom	0.8 \pm 0.7	3
Pronacija i supinacija levom šakom	0.5 \pm 0.6	2
Tapkanje prstima na desnoj nozi	0.8 \pm 0.7	3
Tapkanje prstima na levoj nozi	0.5 \pm 0.7	2
Pokretljivost desne noge	0.6 \pm 0.5	2
Pokretljivost leve noge	0.4 \pm 0.6	2
Ustajanje iz stolice	0.1 \pm 0.3	1
Hod	0.8 \pm 0.5	2
Frizing	0.02 \pm 0.1	1
Posturalna stabilnost	0.1 \pm 0.3	1
Stav tela	0.7 \pm 0.5	2
Spontanost pokreta	1.01 \pm 0.6	2
Posturalni tremor desne ruke	0.4 \pm 0.6	3
Posturalni tremor leve ruke	0.2 \pm 0.4	2
Kinetički tremor desne ruke	0.2 \pm 0.5	3
Kinetički tremor leve ruke	0.1 \pm 0.2	1
Tremor u miru na desnoj ruci	0.7 \pm 0.9	3
Tremor u miru na levoj ruci	0.3 \pm 0.6	2
Tremor u miru na desnoj nozi	0.1 \pm 0.4	2
Tremor u miru na levoj nozi	0.1 \pm 0.2	1
Tremor brade	0.01 \pm 0.1	1

Ispitivanje hoda sprovedeno je na 40 pacijenata sa PB koji su bili bez dopaminergičke terapije na inicijalnoj evaluaciji, dok je kontrolnu grupu činilo 43 ZK uparenih prema godinama i polu sa pacijentima. Svaki ispitanik je prešao prosečno 50 m (6 prolaza po 8–9 m). Prosečno je 44 koraka uključeno u analizu za svakog ispitanika.

U poređenju sa ZK, pacijenti sa PB su imali više skorove na skali apatije ($p=0.001$) i više depresivnih simptoma ($p=0.016$) (Tabela 4).

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB i ZK na inicijalnoj evaluaciji

	PB	ZK	p
Broj ispitanika	40	43	-
Muškarci: žene	24:16	23:20	0.706
Obrazovanje (godine)*	13.6 ± 2.7	13.0 ± 3.0	0.302
Dominantna ruka (desna: leva)	40:0	41:2	-
Starost (godine)*	59.8 ± 10.6	59.8 ± 11.9	0.989
Trajanje bolesti (godine)*	1.4 ± 1.1	-	-
MDS-UPDRS motorni skor*	15.8 ± 5.5	-	-
Pitanje o hodu iz MDS-UPDRS*	0.7 ± 0.5	-	-
HDRS*	5.2 ± 5.9	2.6 ± 3.3	0.016
HARS*	4.5 ± 5.1	5.8 ± 5.7	0.264
Skala apatije*	10.7 ± 7.2	5.6 ± 6.0	0.001
MMSE*	28.7 ± 1.2	29.5 ± 1.0	0.476
ACE-R*	91.6 ± 5.5	92.0 ± 6.9	0.737

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test-revidirana verzija; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

Pacijenti sa PB imali duži ciklusa hoda ($p < 0.01$), skraćenu dužinu koraka ($p = 0.01$) i produženo vreme zamaha ($p < 0.01$) u odnosu na ZK. Statistički značajna razlika je nađena u koeficijentu varijacije svih ispitivanih parametara, izuzev CV za ciklus hoda ($p = 0.44$). Rezultati analize parametara hoda za svaku nogu pojedinačno su prikazani u Tabeli 5.

Parametri hoda za nogu na strani na kojoj je počela bolest (PB-početak) i za kontralateralnu nogu (PB-druga) su poredjeni sa parametrima za levu odnosno desnu nogu ZK (Tabela 5). Kod 16 pacijenata sa PB su se prvi simptomi bolesti javili na levoj strani, a kod preostala 24 pacijenta na desnoj strani. Analizom parametara za nogu na strani na kojoj je počela bolest kao i za kontralateralnu nogu pacijenata sa PB pokazani su duži ciklus hoda i produženo vreme zamaha u poređenju sa pripadajućim nogama kod ZK.

Tabela 5. Analiza parametara hoda na inicijalnoj evaluaciji kod pacijenata sa PB i ZK uključujući odvojeno analizirane podatke za (a) levu nogu pacijenata sa PB (PB-leva noga) i ZK (ZK-leva noga), (b) desnu nogu pacijenata sa PB (PB-desna noga) i ZK (ZK- desna noga), (c) nogu na kojoj je su počeli simptomi bolesti (PB-početak) i (d) kontralateralnu nogu (PB-druga) pacijenata sa PB

Parametar hoda	PB	ZK	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.08	<0.01
Dužina koraka*	122.7 ± 16.9	129.1 ± 15.1	0.01
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	<0.01
CV za ciklus hoda*	3.4 ± 1.9	3.1 ± 2.5	0.44
CV za dužinu koraka*	3.7 ± 1.3	2.9 ± 1.3	<0.01
CV za vreme zamaha*	5.1 ± 2.2	6.7 ± 4.9	<0.01
a)	PB-leva noga	ZK-leva noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.01
Dužina koraka*	122.7 ± 17.0	129.2 ± 15.2	0.068
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	<0.01
CV za ciklus hoda*	3.5 ± 2.1	2.8 ± 1.7	0.13
CV za dužinu koraka*	3.7 ± 1.3	2.9 ± 1.1	<0.01
CV za vreme zamaha*	5.1 ± 2.6	5.7 ± 3.0	0.35
b)	PB-desna noga	ZK-desna noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.01
Dužina koraka*	122.7 ± 17.0	129.0 ± 15.1	0.08
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	<0.01
CV za ciklus hoda*	3.3 ± 1.6	3.4 ± 3.1	0.85
CV za dužinu koraka*	3.7 ± 1.3	3.0 ± 1.4	0.02
CV za vreme zamaha*	5.0 ± 1.8	7.8 ± 6.1	<0.01
c)	PB-početak	ZK-leva noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.01
Dužina koraka*	122.6 ± 17.0	129.2 ± 15.2	0.07
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	<0.01
CV za ciklus hoda*	3.5 ± 2.0	2.8 ± 1.7	0.09
CV za dužinu koraka*	3.8 ± 1.4	2.9 ± 1.1	<0.01
CV za vreme zamaha*	5.4 ± 2.7	5.7 ± 3.0	0.69
d)	PD-druga	ZK-desna noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	<0.01
Dužina koraka*	122.7 ± 17.0	129.0 ± 15.1	0.08
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	0.02
CV za ciklus hoda*	3.3 ± 1.7	3.4 ± 3.1	0.76
CV za dužinu koraka*	3.6 ± 1.2	3.0 ± 1.4	0.05
CV za vreme zamaha*	4.7 ± 1.5	7.8 ± 6.1	<0.01

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; CV = koeficijent varijacije; PB-početak = noga na kojoj su se javili prvi simptomi bolesti; PB-druga = kontralateralna noga od one na kojoj su se javili prvi simptomi bolesti; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

Analizom simetrije hoda nije nađena razlika između leve i desne noge pacijenata sa PB ni za jedan od ispitivanih parametara (Tabela 6). Samo su se vreme zamaha ($p=0.025$) i CV za dužinu koraka ($p=0.011$) razlikovali između noge PB-početak i PB-druga (Tabela 6).

Od ispitivanih parametara hoda samo je dužina koraka za nogu PB-početak ($p=0.017$) kao i za nogu PB-druga ($p=0.020$) korelirala sa pitanjem iz MDS-UPDRS koje se odnosi na hod.

Tabela 6. Analiza simetrije hoda na inicijalnoj evaluaciji kod (a) pacijenata sa PB uključujući poređenja između leve (PB-L) i desne noge (PB-D), (b) noge na kojoj su se prvo javili simptomi (PB-početak) i kontralateralne noge (PB-druga), i (c) ZK uključujući poređenja između leve (ZK-L) i desne noge (ZK-D)

a)	PB-leva noga	PB-desna noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.979
Dužina koraka*	122.7 ± 17.0	122.7 ± 17.0	0.711
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	0.782
CV za ciklus hoda*	3.5 ± 2.1	3.3 ± 1.6	0.513
CV za dužinu koraka*	3.7 ± 1.3	3.7 ± 1.4	0.743
CV za vreme zamaha*	5.1 ± 2.6	5.0 ± 1.8	0.791
b)	PB-početak	PB-druga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.895
Dužina koraka*	122.6 ± 17.0	122.7 ± 17.0	0.139
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	0.025
CV za ciklus hoda*	3.5 ± 2.0	3.3 ± 1.7	0.203
CV za dužinu koraka*	3.8 ± 1.4	3.6 ± 1.2	0.011
CV za vreme zamaha*	5.4 ± 2.7	4.7 ± 1.5	0.047
c)	ZK-leva noga	ZK-desna noga	p
Ciklus hoda*	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.280
Dužina koraka*	129.2 ± 15.2	129.0 ± 15.1	0.122
Vreme zamaha*	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	0.462
CV za ciklus hoda*	2.8 ± 1.6	3.4 ± 3.1	0.263
CV za dužinu koraka*	2.9 ± 1.1	3.0 ± 1.4	0.351
CV za vreme zamaha*	5.7 ± 3.0	7.8 ± 6.1	0.034

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; CV = koeficijent varijacije; PB-početak = noga na kojoj su se javili prvi simptomi bolesti; PB-druga = kontralateralna noga od one na kojoj su se javili prvi simptomi bolesti; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

4.1.2. Ispitivanje nemotornih simptoma

U delu istraživanja koje se odnosilo na prisustvo NMS u inicijalnom motornom stadijumu PB učestvovalo je 107 pacijenata sa PB u ranom stadijumu bolesti (5 pacijenata je isključeno jer je tokom praćenja kod jednog pacijenata dijagnoza promenjena u MSA, kod jednog u PSP, kod tri u esencijalni tremor, zatim, 2 pacijenta nisu mogla da urade MR mozga zbog klaustrofobije, jedan pacijent je imao ekstenzive vaskularne promene bele mase na MR, jedan pacijent je imao meningeom i jedan pacijent nije želeo da završi testiranje), dok je kontrolnu grupu činilo 75 pacijenata sa PB u uznapredovaloj fazi i 79 ZK. Pacijenti u ranom stadijumu PB su bili mlađi na početku bolesti ($p=0.003$), imali su više godina formalnog obrazovanja ($p<0.001$), blaže motorne simptome ($p<0.001$) i motorne komplikacije bolesti

($p < 0.001$) i manju LEDD ($p < 0.001$) u poređenju sa pacijentima u uznapredovaloј fazi PB (Tabela 7).

Pacijenti u ranom stadiјumu PB imali su niže skorove u svim domenima NMSQuest skale u poređenju sa pacijentima u uznapredovaloј PB a više skorove u poređenju sa ZK (Tabela 7). Analizom pojedinačnih simptoma pokazano je da se pacijenti u ranoј fazi PB nisu razlikovali od ZK u pogledu prisustva fekalne inkontinencije, iluzija, padova, prekomerne dnevne pospanosti i diplopija, dok su svi drugi NMS bili značajno češći kod obolelih od PB u ranoј fazi. Svi ispitivani NMS su se ređe javljali kod pacijenata u ranoј fazi u odnosu na uznapredovalu fazu PB, izuzev povraćanja, bola i problema sa seksualnim nagonom koji su bili podjednako prisutni kod obe grupe pacijenata (Tabela 7).

Tabela 7. Demografske i kliničke karakteristike ZK, pacijenata u ranoj (PB-rana) i u uznapredovaloj fazi PB (PB-uznapredovala) na inicijalnoj evaluaciji

	ZK	PB-rana	PB-uznapredovala	PB-rana vs. ZK; p	PB-rana vs. PB-uznapredovala; p
Broj ispitanika	79	107	75	-	-
Muškarci: žene	33:46	59:48	50:25	0.071	0.535
Obrazovanje (godine)*	13.4 ± 2.5	13.1 ± 2.7	11.5 ± 2.8	0.421	<0.001
Starost (godine)*	60.9 ± 11.1	61.5 ± 9.6	63.7 ± 6.8	0.399	0.369
Starost na početku bolesti (godine)*	-	59.3 ± 10.5	54.9 ± 7.6	-	0.003
Trajanje bolesti (godine)*	-	1.8 ± 1.4	8.8 ± 5.2	-	<0.001
MDS-UPDRS motorni skor*	-	16.0 ± 4.6	43.8 ± 11.0	-	<0.001
MDS-UPDRS motorne komplikacije*	-	0.1 ± 0.5	2.2 ± 2.1	-	<0.001
LEDD (mg)*	-	216.6 ± 200.8	834.1 ± 315.9	-	<0.001
NMSQuest domeni					
NMSQuest gastrointestinalni*	0.2 ± 0.4	1.0 ± 1.1	2.5 ± 1.6	<0.001	<0.001
NMSQuest urinarni*	0.2 ± 0.4	0.6 ± 0.7	1.5 ± 0.7	<0.001	<0.001
NMSQuest seksualni*	0.2 ± 0.5	1.2 ± 1.1	1.8 ± 1.1	<0.001	<0.001
NMSQuest kardiovaskularni*	0.02 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.8 ± 0.8	0.002	<0.001
NMSQuest apatija/pažnja/pamćenje*	0.01 ± 0.1	0.6 ± 0.9	1.5 ± 1.2	<0.001	<0.001
NMSQuest halucinacije/iluzije*	0	0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.7	0.011	<0.001
NMSQuest depresija/ anksioznost*	0	0.6 ± 0.8	0.9 ± 0.8	<0.001	0.015
NMSQuest spavanje*	0	0.6 ± 0.9	1.9 ± 1.3	<0.001	<0.001
NMSQuest ostalo*	0.01 ± 0.1	0.6 ± 0.9	1.7 ± 1.2	<0.001	<0.001
NMSQuest ukupan skor*	0.6 ± 1.0	5.6 ± 4.3	13.1 ± 5.7	<0.001	<0.001
NMSQuest pitanja					
Curenje pljuvačke, n (%)	0	12 (11.2)	28 (37.3)	0.001	<0.001
Ukus/miris, n (%)	0	24 (22.4)	26 (34.7)	<0.001	0.050
Gutanje, n (%)	0	7 (6.5)	23 (30.7)	0.019	<0.001
Povraćanje, n (%)	0	11 (10.3)	13 (17.3)	0.002	0.123

Opstipacija, n (%)	9 (11.4)	33 (30.8)	51 (68.0)	0.001	<0.001
Inkontinencija stolice, n (%)	0	2 (1.9)	11 (14.7)	0.330	0.001
Nepotpuno pražnjenje creva, n (%)	5 (6.3)	20 (18.7)	34 (45.3)	0.011	<0.001
Urgencija, n (%)	5 (6.3)	26 (24.2)	52 (69.3)	0.001	<0.001
Nocturija, n (%)	9 (11.4)	43 (40.2)	61 (81.3)	<0.001	<0.001
Zaboravnost, n (%)	0	21 (19.6)	33 (44.0)	<0.001	<0.001
Gubitak interesovanja, n (%)	0	16 (15.0)	43 (57.3)	<0.001	<0.001
Koncentracija, n (%)	1 (1.3)	27 (25.2)	36 (48.0)	<0.001	0.001
Halucinacije, n (%)	0	6 (5.6)	17 (22.7)	0.033	0.001
Iluzije, n (%)	0	4 (3.7)	20 (26.7)	0.107	<0.001
Neraspoloženje, n (%)	0	37 (34.6)	36 (48.0)	<0.001	0.041
Anksioznost, n (%)	0	32 (29.9)	35 (46.7)	<0.001	0.016
Seksualni nagon, n (%)	3 (3.8)	37 (34.6)	31 (41.3)	<0.001	0.220
Seksualna disfunkcija, n (%)	6 (8.0)	27 (25.2)	37 (49.3)	0.001	0.001
Vrtoglavica, n (%)	2 (2.5)	17 (15.9)	43 (57.3)	0.002	<0.001
Padovi, n (%)	0	2 (1.9)	18 (24.0)	0.327	<0.001
Pospanost tokom dana, n (%)	0	2 (1.9)	13 (17.3)	0.330	<0.001
Nesanica, n (%)	0	19 (17.8)	29 (38.7)	<0.001	0.002
Intenzivni, živi snovi n (%)	0	14 (13.1)	26 (34.7)	<0.001	0.001
Pokreti tokom sna, n (%)	0	15 (14.0)	31 (41.3)	<0.001	<0.001
Nemirne noge, n (%)	0	19 (17.8)	42 (56.0)	<0.001	<0.001
Bolovi, n (%)	1 (1.3)	21 (19.6)	23 (30.7)	<0.001	0.063
Težina, n (%)	0	10 (9.3)	22 (29.3)	0.003	0.001
Otoci, n (%)	0	12 (11.2)	35 (46.7)	0.001	<0.001
Znojenje, n (%)	0	18 (16.8)	32 (42.7)	<0.001	<0.001
Duple slike, n (%)	0	4 (3.7)	15 (20.0)	0.107	0.001

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost \pm SD; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; NMSQuest = Skala za procenu nemotornih simptoma; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

4.1.3. Ispitivanje kognitivnih poremećaja

U analizu kognitivnih poremećaja u ranom motornom stadijumu PB je uključeno 111 od 117 inicijalno regrutovanih pacijenata (2 pacijenta nisu želela da završe testiranje, 2 nisu mogla da urade MR mozga zbog klaustrofobije, jedan pacijent je imao ekstenzive vaskularne promene bele mase na MR i jedan pacijent je imao meningeom). Ukupno 105 od 107 inicijalno regrutovanih zdravih ispitanika je predstavljalo kontrolnu grupu u ovom delu istraživanja (dva ispitanika su isključena zbog lezija bele mase na MR i jedan zbog incidentalnog nalaza ishemijskog moždanog udara, koji je bio asimptomatski). Trideset šest pacijenata sa PB (31%) nije bilo lečeno dopaminergičkim lekovima. Pacijenti sa PB u odnosu na ZK imali niže skorove na MMSE i ACE-R testovima, a više skorove na HDRS, HARS i skali apatije (Tabela 8).

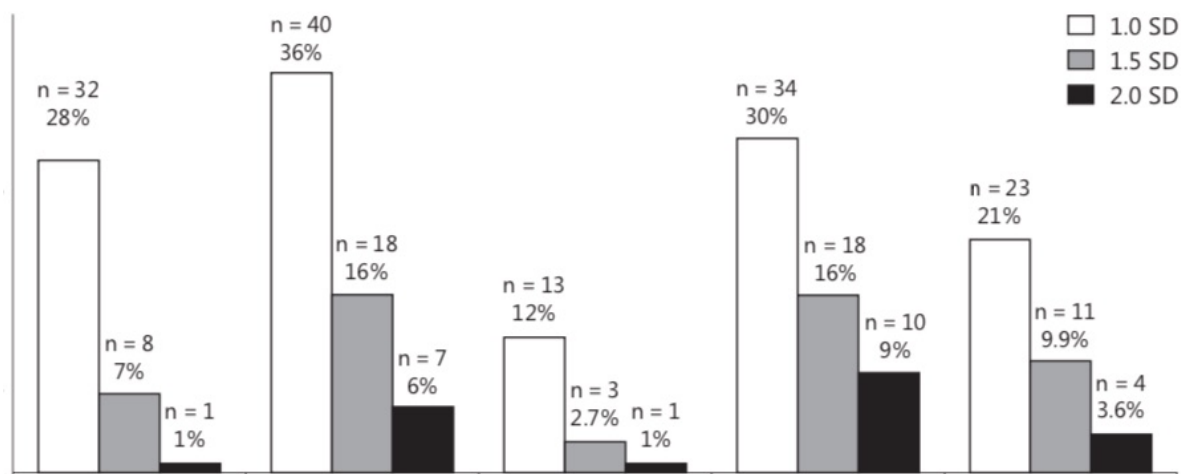
Kriterijumi za PB-BKP (nivo II) su bili ispunjeni kod 52%, 24% i 11% pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB prema referentnim vrednostima z skorova za -1, -1.5 i -2 SD zdravih ispitanika, redom. U kontrolnoj grupi zdravih ispitanika BKP je bio prisutan kod 25%, 7% i 0.9% kada su primenjene iste referentne vrednosti z skorova vrednosti, redom. Najčešće zahvaćeni kognitivni domeni prikazani su na Slici 3. Kod pacijenata sa PB-BKP, oštećenje je najčešće zahvatalo više kognitivnih domena (BKP u multiplim kognitivnim domenima kod 78% odnosno 83% pacijenata zavisno od referentnih vrednosti z skora za -1.5 ili -2 SD, redom). Za referentne vrednosti -1.5 SD, 6 od 27 pacijenata sa PB-BKP imalo je oštećenje samo jednog kognitivnog domena (3 vizuoprostornog i 3 pamćenja). Ostali pacijenti sa PB-BKP su imali oštećenje više kognitivnih domena, 11 je imalo oštećenje dva, 9 je imalo oštećenje tri i jedan pacijent je imao oštećenje četiri kognitivna domena. Najčešće kombinacije oštećenja na -1.5 SD bile su: pamćenje - jezik - vizuoprostorne (5 pacijenata), memorija - vizuoprostorne (4 pacijenta) i jezik - pažnja/radna memorija (2 pacijenta). Najčešći tip afekcije multiplih domena na sva tri nivoa z vrednosti bile su kombinacije memorija - vizuoprostorne i memorija - jezik - vizuoprostorne funkcije. Kada su referentne vrednosti postavljene na -2 SD, 2 (17%) pacijenta su imala oštećenje jednog kognitivnog domena (vizuoprostorne funkcije), dok je ostalih 10 (83%) imalo BKP u multiplim domenima (kod 7 pacijenata bila su zahvaćena dva, a kod 3 pacijenta tri kognitivna domena). Ostali u nastavku prikazani rezultati se odnose na pacijente koji su klasifikovani kao PB-BKP na osnovu referentnih vrednosti z skora od -1.5 SD.

Tabela 8. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB-BKP (-1.5 SD), kognitivno neoštećenih pacijenata sa PB (PB-KN) i ZK na inicijalnoj evaluaciji

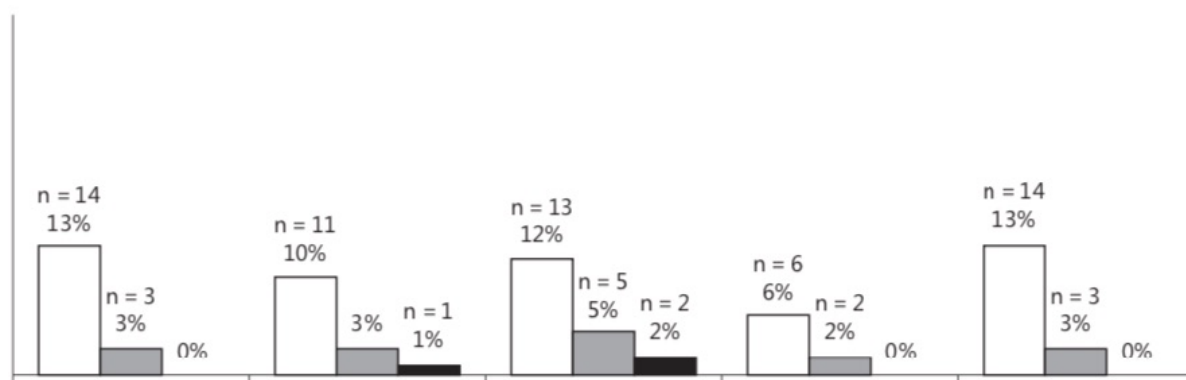
	ZK	PB	PB vs. ZK, p	PB-KN	PB-BKP	PB-BKP vs. PB-KN, p
Broj ispitanika	105	111	-	84	27	-
Muškarci: žene	45:60	60:51	0.648	37:47	14:13	0.479
Starost (godine)*	60.2 ± 10.6	61.4 ± 9.6	0.346	61.2 ± 10.1	62.3 ± 8.2	0.621
Obrazovanje (godine)*	12.7 ± 2.6	12.3 ± 6.3	0.317	12.7 ± 2.6	12.1 ± 2.8	0.343
Starost na početku bolesti (godine)*	-	59.8 ± 10.2	-	59.5 ± 10.7	60.5 ± 10.2	0.646
Trajanje bolesti (godine)*	-	1.6 ± 0.9	-	1.5 ± 0.9	1.7 ± 1.0	0.294
Nelečeni: lečeni	-	35:76	-	27:57	19:8	0.806
LEDD (mg)*	-	209.8 ± 196.6	-	182.9 ± 170.8	293.7 ± 246.4	0.010
MDS-UPDRS deo I*	-	5.3 ± 3.8	-	4.6 ± 3.3	7.7 ± 4.3	<0.001
MDS-UPDRS deo II*	-	6.2 ± 4.1	-	5.7 ± 3.1	7.7 ± 4.9	0.029
MDS-UPDRS motorni skor*	-	16.1 ± 4.7	-	15.7 ± 4.8	17.3 ± 4.5	0.112
MDS-UPDRS deo IV*	-	0.1 ± 0.4	-	0.1 ± 0.5	0.2 ± 0.5	0.451
MDS-UPDRS ukupni skor*	-	27.7 ± 10.2	-	26.0 ± 9.2	32.9 ± 11.3	0.004
HDRS*	2.3 ± 3.1	6.0 ± 5.6	<0.001	5.2 ± 5.0	8.7 ± 6.5	0.004
HARS*	2.8 ± 2.8	4.8 ± 4.8	<0.001	4.1 ± 3.6	7.2 ± 6.7	0.002
Skala apatije*	2.7 ± 4.7	10.5 ± 8.0	<0.001	11.2 ± 7.0	13.1 ± 9.2	0.279
MMSE*	29.7 ± 0.6	28.5 ± 1.5	<0.001	28.7 ± 1.5	27.8 ± 1.4	0.010
ACE-R*	97.1 ± 2.2	91.3 ± 6.2	<0.001	92.6 ± 4.8	87.0 ± 7.8	<0.001

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini mental test

a)



b)



b) Pažnja/radna memorija Pamćenje Egzekutivne Vizuoprostorne Jezik

Slika 3. Grafički prikaz podtipova BKP prema zahvaćenosti kognitivnih domena kod a) pacijenata sa PB i b) kod ZK

U poređenju sa kognitivno neoštećenim pacijentima sa PB, pacijenti sa PB-BKP su imali viši ukupni MDS-UPDRS skor ($p=0.004$), dok nije postojala razlika u motornom skoru MDS-UPDRS ($p=0.112$), iako su PB-BKP pacijenti imali više vrednosti LEDD ($p=0.010$) (Tabela 8). Pacijenti sa PB-BKP su takođe imali više skorove na skalama za depresivnost ($p=0.004$) i anksioznost ($p=0.002$), i niže skorove na ACE-R ($p<0.001$) and MMSE ($p=0.010$) (Tabela 8).

Postignuća na svim kognitivnim testovima su bila lošija kod pacijenata sa PB u odnosu na ZK, sa izuzetkom jezičkih testova i Stroop testa kojim se ispituju egzekutivne funkcije (Tabela 9). Nakon kontrolisanja faktora kao što su skorovi anksioznosti i depresivnosti u analizi kovarijanse, sa HDRS i HARS kao kovarijatama, nije došlo do promene u razlikama između ispitivanih grupa.

Tabela 9. Kognitivna postignuća PB-BKP, PB-KN i ZK po kognitivnim domenima na inicijalnoj evaluaciji

	ZK	PB	PB vs. ZK, p	PB-KN	PB-BKP	PB-BKP vs. PB-KN, p
Broj ispitanika	105	111	-	84	27	-
Pamćenje						
RAVLT	9.52 ± 2.50	7.4 ± 2.5	<0.001	7.8 ± 2.6	6.3 ± 2.2	0.011
PRM	80.8 ± 10.4	76.5 ± 12.5	0.008	79.3 ± 10.7	68.5 ± 13.9	<0.001
Egzekutivne funkcije						
Stroop	44.8 ± 17.9	42.5 ± 17.3	0.187	44.9 ± 17.9	35.2 ± 12.9	0.010
IED	38.1 ± 26.5	52.6 ± 38.6	0.004	51.3 ± 38.4	56.4 ± 39.5	0.577
Pažnja/radna memorija						
DOT	5.9 ± 1.2	4.9 ± 1.1	<0.001	5.1 ± 1.1	4.5 ± 1.0	<0.001
TMT-A	34.3 ± 12.3	54.7 ± 25.8	<0.001	51.1 ± 23.8	65.8 ± 28.9	0.009
Vizuoprostorne funkcije						
CDT	4.9 ± 0.2	4.8 ± 0.5	<0.049	4.9 ± 0.4	4.7 ± 0.6	0.106
Hooper	24.0 ± 2.9	20.2 ± 5.3	<0.001	20.9 ± 5.0	17.9 ± 5.4	0.009
Jezik						
BNT	53.4 ± 5.8	51.9 ± 6.6	0.09	53.2 ± 6.5	48.1 ± 5.4	<0.001
CFT	19.4 ± 4.45	18.5 ± 5.3	0.155	19.4 ± 4.9	15.8 ± 5.5	0.001

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; BNT = Bostonski test konfrontacionog imenovanja; CDT = Test crtanja sata; CFT = Test kategorijalne fluentnosti; DOT = Test nizova brojeva - verbalni test; Hooper = Huperov test složene vizuelne organizacije; IED = Prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca; PRM = Test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža; RAVLT = Rejov test učenja liste reči; Stroop = Stroop-ov test (skor interferencije); TMT-A = Test nizova brojeva - vizuelni test

Pacijenti sa PB-BKP i pacijenti sa PB-KN se nisu razlikovali samo po postignućima na prepoznavanju i prilagođavanju na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca i testu crtanja sata (Tabela 9). Analizom kovarijance između PB-BKP i PB-KN, sa HDRS i HARS kao kovarijatama, promenjena je značajnost razlike između grupa za postignuća na testovima MMSE (od $p=0.010$ do $p=0.088$) i RAVLT (od $p=0.011$ do $p=0.087$).

Razlika između ZK i PB-KN nije postojala na oba testa kojima se ispituje jezik (Bostonski test konfrontacionog imenovanja i Test kategorijalne fluentnosti) i u vizuelnoj memoriji (Test prepoznavanja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža). Sa izuzetkom sličnog postignuća na Stroop testu ($p = 0.056$), svi ostali kognitivni skorovi su bili značajno niži kod pacijenata sa PB-BKP u odnosu na ZK.

Pacijenti sa PB-KN su nisu razlikovali od PB-BKP pacijenata u skorovima rigiditeta (0.53 ± 0.22 vs. 0.56 ± 0.25 , $p=0.632$) i tremora (0.20 ± 0.19 vs. 0.21 ± 0.22 , $p=0.803$) kao i aksijalnom (0.33 ± 0.21 vs. 0.37 ± 0.23 , $p=0.342$) i PIGD skor (0.58 ± 0.20 vs. 0.64 ± 0.24 ; $p=0.192$), dok je skor bradikinezije bio viši kod PB-BKP pacijenata (0.64 ± 0.23 vs. 0.75 ± 0.23 , $p=0.036$). Sedamdeset dva (65%) pacijenta sa PB su bili klasifikovani kao tremor-DA, a 39 pacijenata (35%) kao tremor-NE tip. Među grupama nije nađena razlika u učestalosti BKP (kod 17 i 10 pacijenata, redom; $p = 0.811$), kao ni između dominantnih motornih fenotipova, PIGD-D i tremor-D ($p>0.05$). Pokazana je povezanost između motornih skorova i različitih kognitivnih mera: skor bradikinezije je bio u korelaciji sa ACE-R ($R=-0.22$; $p=0.019$) i RAVLT ($R=-0.188$; $p=0.047$), tremorski skor sa Testom nizova brojeva - vizuelni test ($R=0.259$; $p=0.005$), a aksijalni skor sa Huperovim testom ($R=-0.212$; $p=0.029$). Multiple linearne regresione analize (Tabela 10a) kontrolisane za starost, pol, obrazovanje i motorne znakove, pokazale su da su tri motorna skora bili značajni prediktori različitih kognitivnih postignuća. Druga serija multiplih regresionih analiza kontrolisanih za starost, pol, obrazovanje, skorove depresije, anksioznosti i apatije, pokazale su da je skor apatije bio značajan prediktor postignuća na Testu kategorijalne fluentnosti i Testu nizova brojeva - vizuelnom delu (Tabela 10b).

Tabela 10. Multiple linearne regresione analize

	β	R^2	p
a) multiple linearne regresione analize kontrolisane za starost, pol, obrazovanje i motorne skorove			
skor bradikinezije			
RAVLT	-0.319	-0.319	0.003
ACE-R	-0.22	0.226	0.040
aksijalni skor			
TMT-A	0.235	0.225	0.030
MMSE	-0.263	0.201	0.010
tremorski skor			
TMT-A	0.23	0.225	0.010
b) multiple linearne regresione analize kontrolisane za starost, pol, obrazovanje, i skorove na HDRS, HARS i skali apatije			
skor apatije			
CFT	-0.286	0.179	0.004
TMT-A	0.215	0.212	0.020

ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test - revidirana verzija; CFT = Test kategorijalne fluentnosti; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; MMSE = Mini mental test; RAVLT = Rejov test učenja liste reči; TMT-A = Test nizova brojeva - vizuelni test

4.1.4. Ispitivanje psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spavanja

U analizu psihijatrijskih poremećaja u inicijalnom motornom stadijumu PB je uključeno 111 od 117 pacijenata sa PB (2 pacijenta nisu želela da završe testiranje, 2 nisu mogla da urade MR mozga zbog klaustrofobije, jedan pacijent je imao ekstenzive vaskularne promene bele mase na MR i jedan pacijent je imao meningeom) i 105 od 107 inicijalno regrutovanih ZK (dva ispitanika su isključena zbog lezija bele mase na MR i jedan zbog incidentalnog nalaza asimptomatskog ishemijskog moždanog udara). Pacijenti sa PB su imali više skorove na svim psihijatrijskim skalama i niže skorove na ACE-R skali u odnosu na ZK (Tabela 11).

Tabela 11. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB i ZK na inicijalnoj evaluaciji

	PB pacijenti	ZK	p
Broj ispitanika	111	105	-
Muškarci: žene [#]	60:51	45:60	0.11
Starost (godine)*	61.5 ± 9.6	60.2 ± 10.59	0.35
Obrazovanje (godine)*	13.0 ± 2.7	13.2 ± 2.43	0.70
MDS-UPDRS ukupni skor*	27.8 ± 10.1	-	-
MDS-UPDRS motorni skor*	16.1 ± 4.7	-	-
HDRS*	6.0 ± 5.6	2.1 ± 3.1	<0.001
HARS*	5.0 ± 4.8	2.7 ± 3.04	<0.001
Skala apatije*	10.5 ± 8.0	2.7 ± 4.7	<0.001
SCOPA-PC*	0.3 ± 0.7	0.04 ± 0.2	0.002
ACE-R*	90.8 ± 7.0	96.9 ± 2.7	<0.001
NPI*	2.9 ± 4.3	0.6 ± 1.7	<0.001
NPI ukupni distress skor*	2.3 ± 3.0	0.3 ± 0.9	<0.001

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; NPI = Neuropsihijatrijski upitnik; PB = Parkinsonova bolest; SCOPA-PC = SCOPA-PC- Skala za procenu ishoda u PB- psihijatrijske komplikacije; ZK = zdrave kontrole

Trideset sedam (33%) pacijenata sa PB i 4 (4%) ZK ($p < 0.001$) su imali apatiju (AS skor ≥ 14), 24 pacijenta (22%) i 5 (5%) ZK ($p < 0.001$) je bilo depresivno (HDRS ≥ 10), dok je 8 pacijenata (7%) i jedna (1%) ZK ($p = 0.036$) imalo anksiozni poremećaj (HARS ≥ 13). Diskriminantna funkcionalna analiza je primenjena sa HDRS, HARS, AS, SCOPA-DS i SCOPA-NS kao potencijalnim prediktorima pripadnosti ispitanika grupi pacijenata u ranoj fazi PB ili grupi ZK. Skorovi na skali apatije ($p < 0.001$), SCOPA-DS ($p < 0.001$) i SCOPA-NS ($p < 0.02$) su identifikovani kao prediktori, a njihova kombinacija kao značajna za diskriminaciju ispitanika ($p < 0.001$).

Analizom odgovora na pitanja na NPI skali pokazano je da su najčešće prisutni simptomi bili anksioznost (40 pacijenata; 63%), depresivnost (38 pacijenata; 59%), apatija (37 pacijenata; 58%), kao i agitacija (8 pacijenata; 13%) i iritabilnost (6 pacijenata; 9%) (Tabela 7). Najveće srednje vrednosti nađene su za apatiju, depresivnost i anksioznost. Četrdeset sedam pacijenata sa PB (42%) je imalo skor 0 na NPI. Ni jedan pacijent nije imao deluzije ni dezinhibiciju. Kada su uzeti u obzir samo pacijenti kod kojih su psihijatrijski simptomi bili prisutni (NPI ≥ 1) najviši skorovi su postignuti u domenima apatije, anksioznosti i depresije. Ipak, obzirom da skorovi 1 ili 2 na NPI skali mogu biti klinički beznačajni, analizirani su samo pacijenti koji su imali NPI skor ≥ 4 na makar jednom pitanju, kao što pre prethodno opisano.¹⁷⁶ Dvadeset sedam pacijenata (24%) imalo je skor ≥ 4 n najmanje jednom NPI pitanju: ponovo, najčešći simptomi su bili anksioznost (13 pacijenata; 12%), apatija (13 pacijenata; 12%) i depresija (12 pacijenata; 11%) (Tabela 12).

Tabela 12. Srednje vrednosti skorova na pitanjima NPI kod pacijenata sa PB i kod onih pacijenata sa PB kod kojih su psihijatrijski simptomi bili prisutni ($NPI \geq 1$) na inicijalnoj evaluaciji

	Ukupni uzorak (n=111)	Pacijenti sa $NPI \geq 1$ (n=64)			Pacijenti sa $NPI \geq 4$ (n=27)	
		n	% uzorka	Srednja vrednost \pm SD	n	% uzorka
Deluzije	-	-	-	-	-	-
Halucinacije	0.03 ± 0.2	3	5	0.05 ± 0.2	-	-
Agitacija	0.2 ± 1.0	8	13	0.3 ± 1.2	2	2
Depresija	0.9 ± 1.1	38	59	1.4 ± 1.7	12	11
Anksioznost	0.9 ± 1.5	40	63	1.5 ± 1.7	13	12
Euforija	0.04 ± 0.4	1	2	0.1 ± 0.5	1	1
Apatija	0.9 ± 1.8	37	58	1.5 ± 2.1	13	12
Dezinhibicija	-	-	-	-	-	-
Iritabilnosti	0.1 ± 0.6	6	9	0.2 ± 0.8	1	1
Aberantno motorno ponašanje	0.01 ± 0.1	1	2	0.02 ± 0.1	-	-

n = broj pacijenata; NPI= neuropsihološki upitnik; SD = standardna devijacija

Dvadeset tri (20.7%) pacijenata sa PB imalo je simptome RBD ($RBD-SQ \geq 5$). Ni jedan pacijent sa RBD nije bio lečen antidepresivnim lekovima. Pacijenti sa PB koji su imali RBD (PB-RBD) su imali više psihijatrijskih simptoma u odnosu na pacijente bez RBD prema SCOPA-PC skali ($p=0.001$), uključujući više skorove na pitanjima za deluzije ($p=0.047$), seksualnu preokupaciju ($p=0.047$) i izmenjen sadržaj snova ($p<0.001$) (Tabela 13). Muškarci su imali češće prekomernu dnevnu pospanost u odnosu na pacijente ženskog pola ($p=0.027$).

Tabela 13. Psihijatrijske manifestacije kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB koji su imali RBD i onih koji nisu imali RBD na inicijalnoj evaluaciji

	PB-RBD	PB bez RBD	p
Broj pacijenata, n (%)	23 (20.7)	88 (79.3)	-
Nelečeni: lečeni	5:18	32:56	0.807
Halucinacije*	0.04 ± 0.2	0.02 ± 0.2	0.589
Deluzije*	0.1 ± 0.3	0.01 ± 0.1	0.047
Paranoidnost*	0	0.3 ± 0.2	0.371
Izmena sadržaja snova*	0.5 ± 0.7	0.07 ± 0.3	<0.001
Konfuznost*	0	0.05 ± 0.2	0.302
Seksualna preokupacija*	0.1 ± 0.3	0.01 ± 0.1	0.047
Kompulzivno ponašanje	-	-	-
SCOPA-PC*	0.7 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.001
HDRS*	7.4 ± 4.9	5.7 ± 5.8	0.199
HARS*	5.8 ± 4.8	4.8 ± 4.8	0.377
Skala apatije*	11.2 ± 7.7	10.3 ± 8.1	0.630
PB-BKP: PB-KN	7:16	20:68	0.428

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; BKP = blagi kognitivni poremećaj; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; PB = Parkinsonova bolest; RBD = poremećaj spavanja u REM fazi; SCOPA-PC = Skala za procenu ishoda u PB- psihijatrijske komplikacije

Dvadeset sedam pacijenata sa PB (24%) ispunjavalo je nivo II kriterijuma za dijagnozu BKP u PB⁶⁰ kada su referentne vrednosti z skorova postavljene na -1.5 SD. Pacijenti sa PB-BKP su bili češće depresivni (p=0.033) i anksiozni (p=0.021) u poređenju sa pacijentima sa PB-KN. Pacijenti sa PB-BKP su imali viši skor na pitanju o ukupnom kvalitetu spavanja iz SCOPA-SLEEP skale (p=0.018), veći broj simptoma na NPI (p=0.011) i viši skor na pitanju koje se odnosi na simptome depresije na NPI (p=0.005) u poređenju sa PB-KN pacijentima. Pacijenti sa PB sa i bez BKP se nisu razlikovali u skorovima na skalama apatije, SCOPA-DS and SCOPA-PC. U odnosu na pacijente sa PB-KN, PB-BKP pacijenti su imali više skorove na pitanjima o izmenjenom sadržaju snova iz SCOPA-PC skale (p=0.019), fragmentaciji sna iz SCOPA-SLEEP skale (p=0.036) i pokretima u toku spavanja koji probude pacijenta (pitanje 7) iz RBD-SQ. Šesnaest pacijenata sa PB-BKP (24%) i sedamnaest pacijenata sa PB-KNP (26%) imalo je RBD (p=0.428).

Među pacijentima koji su analizirani u ovom delu istraživanja 40 (36%) je bilo bez dopaminergičke terapije. Među lečenim pacijentima, 19 (17%) i 26 (23%) su lečeni dopaminskim agonistima i monoterapijom levodopom, redom, dok je ostalih 26 (24%) lečenom kombinacijom ove dve grupe lekova. Lečeni pacijenti su u odnosu na pacijente koji nisu bili lečeni dopaminergičkim lekovima imali više ukupne skorove na SCOPA-SLEEP skali (p=0.046) i više živih snova na RBD-SQ (p=0.02).

4.1.5. Ispitivanje poremećaja kontrole impulsa

U analizu prisustva PKI u inicijalnom motornom stadijumu PB je uključeno 106 pacijenata i 125 zdravih ispitanika. Prosečno trajanje dopaminergičke terapije u trenutku ispitivanja je bilo kraće od godinu dana (Tabela 9). U poređenju sa ZK pacijenti sa PB su imali više skorove na HDRS (p<0.001), HARS (p<0.001) i skali apatije (p<0.001) i imali su lošija postignuća na većini kognitivnih testova (Tabela 14). Dvadeset jedan (19.8%) pacijent sa PB i 13 (10.4%) ZK je imalo PKI u trenutku uključivanja u studiju (p=0.061). Hobizam je bio

prisutan kod 12 (11.3%) pacijenata i 11 (8.8%) ZK ($p=0.140$), patološko kockanje kod 2 (1.9%) pacijenta i kod jednog (0.8%) ZK ($p=1.000$), i kompulzivno jedenje kod 2 (1.9%) pacijenta i kod 3 (2.4%) ZK ($p=0.348$). Patološka hiperseksualnost i punding su postojali kod po 2 (1.9%) pacijenta, a patološka kupovina kod 1 (0.9%) pacijenta i ni kod jedne kontrole ($p=0.513$ i $p=1.000$, redom). Ni jedan pacijent nije imao kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije. Ni jedan pacijent sa PB nije imao više od jednog tipa PKI, dok su kontrolnoj grupi dva ispitanika imala udružene hobizam i kompulzivno jedenje.

Pacijenti sa PB koji su imali PKI su se razlikovali od pacijenata sa PB bez PKI po većoj učestalosti muškaraca ($p=0.030$), višoj srednjoj vrednosti ukupnog QUIP skora ($p<0.001$), češćoj terapiji dopaminskim agonistima ($p=0.013$) (Tabela 14). U odnosu na ZK, pacijenti sa PKI su bili češće muškarci ($p=0.018$), dok ova razlika nije postojala između pacijenata bez PKI i ZK ($p=0.776$). Viši skorovi na skalama depresivnosti, apatije i anksioznosti, kao i lošija postignuća u različitim kognitivnim domenima bila su prisutna i kod pacijenata sa PKI kao i kod pacijenata bez PKI u odnosu na kontrole, dok se dve grupe pacijenata nisu razlikovale po ovim kliničkim karakteristikama (Tabela 14).

Hobizam je bio jedini PKI prisutan kod pacijenata nelečenih dopaminergičkim lekovima i javio se kod 4 (11.8%) od ukupno 34 (32%) nelečena pacijenta u trenutku ispitivanja, što nije bilo različito u odnosu na učestalost (8 pacijenata, 11.1%) ovog poremećaja kod lečenih pacijenata ($p=1.000$). Pacijenti koji nisu bili lečeni dopaminergičkim lekovima nisu imali druge oblike PKI.

Tabela 14. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa (PB-PKI) i bez PKI (PB bez PKI) i zdravih kontrola (ZK) na inicijalnoj evaluaciji

	PB-PKI	PB-bezPKI	ZK	PB-PKI vs. PB-bezPKI, p	PB-PKI vs. ZK, p	PB-bezPKI vs. ZK, p
Broj pacijenata	21	85	112	-	-	-
Muškarci: žene	16:5	42:43	53:59	0.030	0.018	0.776
Starost (godine)*	60.8 ± 11.2	61.5 ± 9.2	59.6 ± 11.4	1.0	1.0	0.616
Obrazovanje (godine)*	13.1 ± 3.1	13.1 ± 2.7	13.2 ± 2.3	1.0	1.0	1.0
Starost na početku bolesti (godine)*	59.3 ± 11.5	59.2 ± 10.4	-	0.977	-	-
Trajanje bolesti (godine)*	1.6 ± 1.2	1.8 ± 1.3	-	0.634	-	-
LEDD (mg)*	212.9 ± 144.2	210.4 ± 203.8	-	0.958	-	-
DA-LEDD (mg)*	122.9 ± 103.0	70.4 ± 113.6	-	0.056	-	-
Trajanje terapije (meseci)*	11.1 ± 13.8	7.5 ± 11.0	-	0.202	-	-
Lečenje dopaminskim agonistima, n (%)	14 (66.7)	30 (35.3)	-	0.013	-	-
QUIP total*	1.5 ± 1.2	0.02 ± 0.2	0	<0.001	<0.001	1.0
MDS-UPDRS I*	6.1 ± 3.9	5.1 ± 3.7	-	0.278	-	-
MDS-UPDRS II*	6.5 ± 4.7	6.2 ± 3.8	-	0.738	-	-
MDS-UPDRS motorni skor*	17.1 ± 4.2	15.7 ± 4.7	-	0.212	-	-
MDS-UPDRS IV*	0	0.1 ± 0.5	-	0.348	-	-
MDS-UPDRS ukupni skor*	29.7 ± 9.2	27.0 ± 9.8	-	0.270	-	-
HDRS*	7.1 ± 5.7	5.6 ± 5.6	2.1 ± 3.0	0.510	<0.001	<0.001
HARS*	5.5 ± 3.9	4.7 ± 5.0	2.7 ± 2.7	1.0	0.008	0.002
Skala apatije*	9.3 ± 7.4	10.4 ± 8.0	2.2 ± 3.8	1.0	<0.001	<0.001
MMSE*	28.2 ± 1.8	28.7 ± 1.4	29.7 ± 0.6	0.325	<0.001	<0.001
ACE-R ukupni skor*	91.1 ± 7.3	91.0 ± 7.0	96.9 ± 2.6	1.0	<0.001	<0.001
Pažnja i radna memorija						
ACE-R pažnja*	17.5 ± 0.9	17.4 ± 1.6	17.9 ± 0.3	1.0	0.241	0.003
Raspon cifara, unapred*	8.9 ± 2.1	8.2 ± 2.0	8.5 ± 1.9	0.428	1.0	0.917

TMT-A*	55.6 ± 26.6	53.7 ± 24.1	35.8 ± 14.7	1.0	<0.001	<0.001
Pamćenje						
ACE-R pamćenje*	22.9 ± 3.4	22.6 ± 2.3	25.3 ± 1.4	1.0	<0.001	<0.001
RAVLT upamćivanje*	9.9 ± 2.3	10.0 ± 2.9	11.7 ± 2.6	1.0	0.015	<0.001
RAVLT odloženo prisećanje*	7.5 ± 2.4	7.3 ± 2.8	9.3 ± 2.6	1.0	0.011	<0.001
RAVLT rekognicija*	13.0 ± 1.8	12.7 ± 2.8	14.2 ± 1.3	1.0	0.011	<0.001
Egzekutivne funkcije						
ACE-R fluentnost*	10.7 ± 1.8	10.6 ± 2.4	11.9 ± 1.4	1.0	0.035	<0.001
Test fonemske fluentnosti*	23.4 ± 18.2	25.1 ± 23.7	39.9 ± 8.3	1.0	<0.001	<0.001
Stroop III*	41.5 ± 14.5	42.2 ± 17.2	39.3 ± 11.0	1.0	1.0	0.469
Raspon cifara, unazad*	5.5 ± 2.0	6.5 ± 4.8	6.9 ± 2.0	0.639	0.256	1.0
Jezik						
ACE-R jezik*	24.6 ± 2.1	24.9 ± 1.9	25.9 ± 0.6	1.0	<0.001	<0.001
BNT*	55.9 ± 5.3	56.4 ± 5.9	54.6 ± 3.7	1.0	0.818	0.033
CFT*	18.7 ± 4.3	18.2 ± 5.6	19.9 ± 4.5	1.0	0.957	0.047
Vizuoprostorne funkcije						
ACE-R vizuoprostorne*	15.4 ± 1.1	15.5 ± 0.9	15.8 ± 0.4	1.0	0.058	0.015
Hooper*	20.7 ± 5.6	19.5 ± 5.6	23.8 ± 3.4	0.920	0.014	<0.001

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; BNT = Bostonski test konfrontacionog imenovanja; CFT = Test kategorijalne fluentnosti; DA-LEDD = ekvivalentna doza dopaminskih agonista; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; Hooper = Huperov test složene vizuelne organizacije; LEDD = ekvivalentna doza levodope; MDS-UPDRS= Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; PKI = poremećaj kontrole impulsa; QUIP= Upitnik za impulsivno-kompulzivni poremećaj u PB; RAVLT = Rejov test učenja liste reči; Stroop III = Stroop-ov test (skor interferencije); TMT-A = Test nizova brojeva - vizuelni test; ZK = zdrava kontrola

4.1.6. Ispitivanje autonomne disfunkcije

U ovaj deo istraživanja je uključeno 112 pacijenata u ranoj fazi PB i 79 ZK. Pet pacijenata kod kojih je u trenutku uključivanja u studiju postavljena dijagnoza PB, ali je tokom praćenja promenjena (kod jednog pacijenta u MSA, kod jednog u PSP i kod 3 u esencijalni tremor) su isključeni, te je u konačnu analizu uključeno ukupno 107 pacijenata u ranoj fazi PB. U poređenju sa ZK, pacijenti sa PB su imali više simptoma depresivnosti, anksioznosti, apatije i više kognitivnih poremećaja (Tabela 15).

Tabela 15. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB i ZK na inicijalnoj evaluaciji

	PB	ZK	p
Broj ispitanika	107	79	-
Muškarci: žene	59:48	33:46	0.071
Obrazovanje (godine)*	59.3 ± 10.5	-	-
Starost (godine)*	61.5 ± 9.6	60.9 ± 11.1	0.399
Starost na početku bolesti (godine)*	13.1 ± 2.7	13.4 ± 2.5	0.421
MDS-UPDRS motorni skor*	16.0 ± 4.6	-	-
MDS-UPDRS ukupni skor*	27.6 ± 9.7	-	-
LEDD (mg)*	216.6 ± 200.8	-	-
MMSE*	28.6 ± 1.5	29.8 ± 0.6	<0.001
ACE-R*	91.0 ± 7.0	97.0 ± 2.4	<0.001
HDRS*	5.9 ± 5.6	2.1 ± 3.4	<0.001
HARS*	4.9 ± 4.8	3.1 ± 3.7	0.006
Skala apatije*	10.2 ± 7.8	1.4 ± 2.8	<0.001

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

Pacijenti sa PB su imali više ukupne SCOPA-AUT u poređenju sa ZK (4.16 ± 5.0 vs. 0.54 ± 1.04 , $p < 0.001$; vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD), kao i više skorove za kardiovaskularnu (0.33 ± 0.74 vs. 0.03 ± 0.16 , $p < 0.001$), gastrointestinalnu (1.35 ± 1.90 vs. 0.18 ± 0.42 , $p < 0.001$), urinarnu (1.63 ± 2.27 vs. 0.20 ± 0.52 , $p < 0.001$), genitalnu (0.87 ± 1.35 vs. 0.11 ± 0.39 , $p < 0.001$) i termoregulatornu disfunkciju (0.42 ± 0.94 vs. 0.06 ± 0.33 , $p = 0.002$), a grupe se nisu razlikovale prema pupilomotornoj senzitivnosti (0.005 ± 0.35 vs. 0 , $p = 0.233$).

Sedamdeset šest (71%) pacijenata sa PB and 24 (30.4%) ZK imali su ukupan skor na SCOPA-AUT skali ≥ 1 ($p < 0.001$). Najčešći simptomi autonomne disfunkcije kod PB pacijenata bili su nokturija kod 41 (38.3%) pacijenta, zatim opstipacija kod 33 (30.8%) i naprezanje pri mokrenju kod 31 (29%) pacijenta (Tabela 16). Povećana učestalost mokrenja bila je prisutna kod 28 (26.2%) pacijenata sa PB. Vrtoglavica pri ustajanju (18 pacijenata; 16.8%) je bila najčešći simptom OH, a hiperhidroza tokom dana (14 pacijenata; 13.1%) je bila najčešći simptom oštećenja termoregulacije. Među simptomima seksualne disfunkcije, problemi sa ejakulacijom (15 pacijenata; 25.4%), ali ne i erekcijom (21 pacijent; 35.6%), su takođe bili češći kod pacijenata u poređenju sa ZK (Tabela 16).

Tabela 16. Učestalost simptoma autonomne disfunkcije kod pacijenata sa PB i ZK na inicijalnoj evaluaciji

	PB	ZK	PB vs. ZK, p		PB	ZK	PB vs. ZK, p
Broj ispitanika	107	79	-	Slab mlaz urina	16 (15%)	2 (2.5%)	0.015
Kardiovaskularna disfunkcija	23 (21.5%)	2 (2.5%)	0.006	Učestalost mokrenja	28 (26.2%)	1 (1.3%)	<0.001
Vrtoglavica pri ustajanju	18 (16.8%)	1 (1.3%)	0.002	Nokturija	41 (38.3%)	8 (10.1%)	<0.001
Vrtoglavica pri dužem stajanju	13 (12.1%)	1 (1.3%)	0.021	Termoregulatorna disfunkcija	25 (23.4%)	3 (3.8%)	<0.001
Sinkopa	1 (0.9%)	0	0.389	Hiperhidroza tokom dana	14 (13.1%)	0	0.011
Gastrointestinalna disfunkcija	52 (48.6%)	13 (16.5%)	<0.001	Hiperhidroza tokom noći	9 (8.4%)	0	0.030
Gutanje/zagrcnjavanje	11 (10.3%)	0	0.003	Intolerancija hladnoće	6 (5.6%)	3 (3.8%)	0.570
Sijaloreja	16 (15%)	0	0.005	Intolerancija toplote	7 (6.5%)	2 (2.5%)	0.404
Disfagija	8 (7.5%)	0	0.046	Seksualna disfunkcija*	27 (25.2%)	7 (8.9%)	0.004
Rana sitost	5 (4.7%)	0	0.150	Eretilna disfunkcija	21 (35.6%)	7 (21.9%)	0.415
Opstipacija	33 (30.8%)	9 (11.4%)	0.004	Problem ejakulacije	15 (25.4%)	0	0.006
Naprezanje za stolicu	31 (29%)	5 (6.3%)	0.001	Lubrikacija vagine	3 (6.3%)	0	0.376
Fekalna inkontinencija	1 (0.9%)	0	0.389	Problem orgazma	3 (6.3%)	0	0.376
Urinarna disfunkcija	52 (48.6%)	13 (16.5%)	<0.001	Pupilmotorna disfunkcija	2 (1.9%)	0	0.222
Urgencija	15 (14%)	0	0.002	Hipersenzitivnost na svetlost	2 (1.9%)	0	0.222
Urinarna inkontinencija	2 (1.9%)	0	0.222	Ukupna autonomna disfunkcija	76 (71%)	24 (30.4%)	<0.001
Nepotpuno pražnjenje	18 (16.8%)	5 (6.3%)	0.062				

Vrednosti su prikazane kao broj ispitanika sa skorom ≥ 1 na pitanju ili u domenu sa % u zagradi; * na pitanja o seksualnoj disfunkciji odgovorilo je 59 muškaraca i 48 žena obolelih od PB; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

Kumulativni broj zahvaćenih domena ANS se značajno razlikovao kod pacijenata sa PB i ZK ($p < 0.001$). Dvadeset sedam pacijenata sa PB (25.2%) imalo je disfunkciju jednog autonomnog domena, 21 (19.6%) dva domena, 19 (17.8%) tri domena, 11 (10.3%) je imalo disfunkciju četiri autonomna domena, a kod jednog (0.9%) pacijenta bilo je zahvaćeno svih pet autonomnih domena. Dvadeset osam (26.2%) pacijenata sa PB i 55 (69.6%) ZK je imalo skor 0 na SCOPA-AUT skali.

Trideset četiri (31.8%) pacijenta sa PB nije bilo na dopaminergičkoj terapiji u trenutku ispitivanja. Među lečenim pacijentima, 27 (25.2%) je dobijalo kombinaciju levodope i dopaminskih agonista, 19 pacijenata (17.8%) je bilo lečeno samo dopaminskim agonistima, a 27 pacijenta (25.2%) je bilo na monoterapiji levodopom. Nelečeni i lečeni pacijenti se nisu razlikovali u ukupnom SCOPA-AUT skor (p=0.468), ali su pacijenti koji su dobijali dopaminergičku terapiju imali više problema vezanih za disfunkciju kardiovaskularnog (p=0.021) i pupilomotornog sistema (p=0.041). Muškarci i žene se nisu razlikovali prema autonomnim simptomima, uključujući seksualnu disfunkciju (p=0.139).

Linearnim regresionim analizama je pokazano da su starost ($\beta = 0.034$, 95% CI: 0.016-0.052, p=0.001), starost na početku bolesti ($\beta = 0.040$, 95% CI: 0.015-0.064, p= 0.002), depresija ($\beta = 0.104$, 95% CI: 0.070-0.139, p<0.001) i anksioznost ($\beta = 0.073$, 95% CI: 0.031-0.115, p= 0.001), a ne motorni MDS-UPDRS skor, LEDD, apatija i ukupni ACE-R skor, bili značajni prediktori viših ukupnih skorova atonomne disfunkcije.

4.1.7. Ispitivanje kliničkih karakteristika pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su heterozigotni nosioci *GBA* mutacije

Od ukupno 117 pacijenata u ranoj fazi PB identifikovano je 11 pacijenata koji su bili heterozigotni nosioci *GBA* mutacije (PB-*GBA*). Kontrolnu grupu je činilo 24 pacijenata u ranom motornom stadijumu PB koji nisu bili nosioci mutacije u ovom genu (PB-bez*GBA*) a koji su sa PB-*GBA* pacijentima upareni prema prema godinama, polu, obrazovanju, trajanju bolesti, dozi dopaminergičke terapije i skorovima na upitnicima za ispitivanje kognicije i psihijatrijskih simptoma. Druga kontrolna grupa je činilo 25 ZK.

U Tabeli 17 su prikazane demografske i kliničke karakteristike PB-*GBA*, PB-bez*GBA* i ZK uključujući determinante motorne težine PB, psihijatrijske manifestacije i kognitivno postignuće. Pacijenti sa PB-*GBA* se nisu razlikovali u odnosu na pacijente sa PB-bez*GBA* ni u jednoj od ispitivanih karkteristika, a obe grupe su imali više skorove na skalama depresivnosti i apatije, lošije opšte kognitivno funkcionisanje i specifično niže skorove na subskali ACE-R za procenu pamćenja i testu nizova brojeva - vizuelni test u poređenju sa ZK. Dodatno, pacijenti sa PB-*GBA* (ali ne i pacijenti sa PB-bez*GBA*) su imali u odnosu na ZK niže skorove na RAVLT upitniku za odloženo prisećanje i rekogniciju, kao i testu koji ispituje konfrontaciono imenovanje (Tabela 17).

Tabela 17. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB-GBA, PB-bezGBA i ZK na inicijalnoj evaluaciji

	PB-bezGBA	PB-GBA	ZK
Broj ispitanika	24	11	25
Starost (godine)*	62.2 ± 5.0	62.4 ± 4.9	61.4 ± 5.7
Muškarci:žene	6:18	2:9	8:17
Obrazovanje (godine)*	12.8 ± 2.4	13.3 ± 3.0	13.0 ± 2.8
Početak bolesti (godine)*	59.0 ± 8.1	60.3 ± 5.2	-
Trajanje bolesti (godine)*	1.9 ± 1.4	2.1 ± 0.9	-
LEDD (mg)*	242.8 ± 166.8	311.8 ± 223.6	-
MDS-UPDRS ukupni skor*	14.5 ± 4.1	16.1 ± 7.2	-
HDRS*	7.2 ± 6.7 [#]	9.1 ± 7.8 [#]	2.2 ± 3.3
HARS*	6.2 ± 6.6	6.2 ± 4.9	2.9 ± 4.3
Skala apatije*	11.1 ± 7.7 [#]	10.9 ± 7.4 [#]	1.6 ± 3.4
MMSE*	29.0 ± 1.2 [#]	28.6 ± 1.3 [#]	29.8 ± 0.5
ACE-R ukupni skor*	92.9±6.2 [#]	90.8±8.3 [#]	96.9±2.2
Egzekutivne funkcije			
Fonemska fluentnost*	37.5±12.6	37.6±12.9	39.6±8.1
CFT*	19.3±5.2	18.7±5.6	20.9±4.5
Stroop III*	40.7±8.9	43.7±14.9	39.2±12.7
TMT A	52.3±16.7 [#]	60.7±38.1 [#]	36.0±15.2
Pažnja			
ACE-R pažnja*	17.7±0.9	17.5±0.9	17.9±0.3
Raspon cifara, unapred*	7.7±1.8	9.1±2.5	11.6±1.6
Pamćenje			
ACE-R memorija*	23.4±2.9 [#]	23.2±3.6 [#]	25.6±0.8
RAVLT trenutno prisećanje*	10.5±2.7	10.2±2.6	11.9±2.9
RAVLT odloženo prisećanje*	7.9±2.5	7.3±1.7 [#]	9.5±2.4
RAVLT rekognicija*	13.8±1.6	12.6±2.1 [#]	14.4±1.0
Vizuoprostorne funkcije			
ACE-R, vizuoprostorne*	15.7±0.6	15.7±0.5	15.9±0.2
Hooper*	23.3±4.6	24.7±3.8	23.1±3.1
Jezik			
ACE-R jezik*	25.1±1.9	24.2±2.1	25.9±0.3
BNT*	50.0±10.5	48.3±9.0 [#]	52.9±4.6

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; Znak [#] označava da je prikazana vrednost bila statistički značajno (p<0.05) različita u odnosu na ZK; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; BNT = Bostonski test konfrontacionog imenovanja; CFT = Test kategorijalne fluentnosti; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; Hooper = Huperov test složene vizuelne organizacije; LEDD = ekvivalentna dnevna doza levodope; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; RAVLT = Rejov test učenja liste reči; Stroop III = Stroop-ov test (skor interferencije); TMT-A = Test nizova brojeva - vizuelni test; ZK = zdrave kontrole

4.2. Prospektivna studija napredovanja kliničkih karakteristika Parkinsonove bolesti u ranoj fazi

4.2.1. Ispitivanje napredovanja motornih simptoma i poremećaja hoda

Od inicijalno regrutovanih 107 pacijenata u presečnoj studiji, u analizu motorne progresije PB uključeno je 93 (86.9%), 88 (82.2%) i 85 (79.4%) pacijenata u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom. Pacijenti sa PB su referisali značajno pogoršanje motornih aktivnosti svakodnevnog života na svakoj sledećoj evaluaciji ($p < 0.001$, izuzev između inicijalne evaluacije i prve godine praćenja kada je $p = 0.007$). Značajno pogoršanje MDS-UPDRS motornog skora je verifikovano između inicijalne evaluacije i prve godine praćenja ($p < 0.001$) i između druge i treće godine praćenja ($p = 0.001$), ali ne i između prve i druge godine praćenja ($p = 0.082$). Tokom praćenja došlo je do značajnog pogoršanja u većini elemenata motornog dela MDS-UPDRS skale uključujući pogoršanje skorova na pitanjima za procenu tremora u miru, kinetičkog tremora, rigiditeta, bradikinezije i hoda. Sa druge strane, tokom vremena nije došlo do značajne promene u skorovima na pitanjima za procenu facijalne ekspresije, tremora brade, posturalnog tremora, frizinga i posturalne stabilnosti. Tokom vremena pacijenti su dobijali veće doze dopaminergičke terapije, a značajna razlika nađena između inicijalne evaluacije i prve godine praćenja ($p < 0.001$), prve i druge godine praćenja ($p < 0.001$), ali ne i između druge i treće godine praćenja ($p = 0.261$) (Tabela 18).

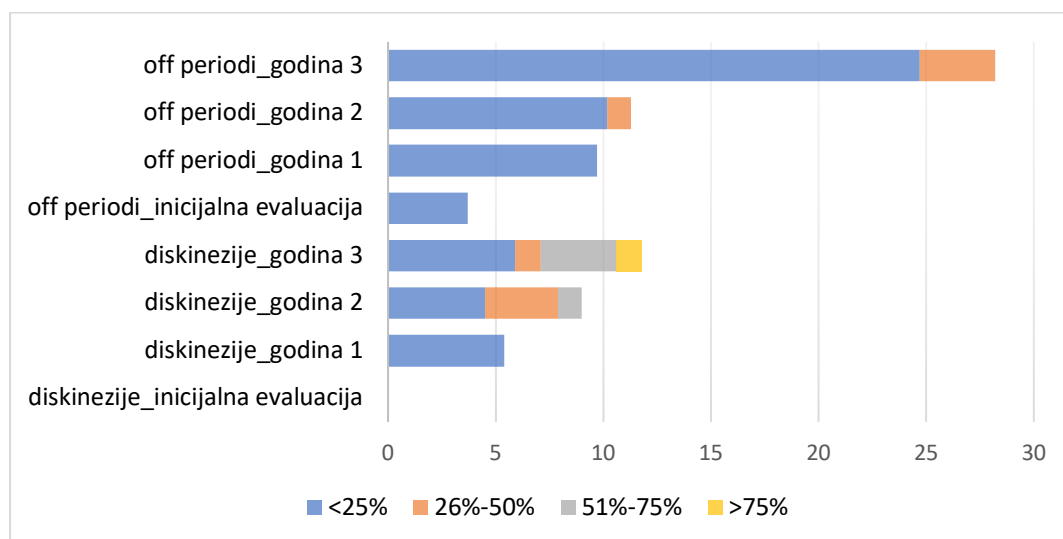
Tabela 18. Napredovanje motornih simptoma u inicijalnom stadijumu PB tokom tri godine praćenja (mereno pomoću MDS-UPDRS skale²⁴)

	Inicijalna evaluacija	PB-godina 1	PB-godina 2	PB-godina 3	P vrednost (promena tokom vremena)
Broj pacijenata	107	93	88	85	-
MDS-UPDRS II*	6.2 ± 3.8	7.6 ± 4.2	9.1 ± 4.1	11.9 ± 5.3	<0.001
MDS-UPDRS motorni skor*	15.6 ± 4.409	22.8 ± 8.1	25.3 ± 9.7	30.0 ± 11.1	<0.001
Facijalna ekspresija*	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.6	0.192
Rigiditet vrata*	0.5 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.7	0.8 ± 0.7	0.001
Rigor na desnoj ruci*	0.7 ± 0.6	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.7	<0.001
Rigor na levoj ruci*	0.5 ± 0.7	0.7 ± 0.8	0.9 ± 0.8	1.0 ± 0.8	<0.001
Rigor na desnoj nozi*	0.6 ± 0.6	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.7	1.2 ± 0.7	<0.001
Rigor na levoj nozi*	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.8 ± 0.8	0.9 ± 0.7	<0.001
Otvaranje i zatvaranje palca i kažiprsta na desnoj ruci*	0.8 ± 0.8	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.7	1.6 ± 0.8	<0.001
Otvaranje i zatvaranje palca i kažiprsta na levoj ruci*	0.6 ± 0.8	1.1 ± 0.9	1.2 ± 0.8	1.7 ± 2.6	<0.001
Otvaranje i zatvaranje pesnice desnom šakom*	±	±	±	±	<0.001
Otvaranje i zatvaranje pesnice levom šakom*	0.5 ± 0.7	0.9 ± 0.8	1.2 ± 0.7	1.3 ± 1.0	<0.001
Pronacija i supinacija desnom šakom*	0.8 ± 0.8	1.3 ± 0.8	1.5 ± 0.8	1.7 ± 0.8	<0.001
Pronacija i supinacija levom šakom*	0.5 ± 0.7	1.0 ± 0.9	1.3 ± 0.9	1.4 ± 1.0	<0.001
Tapkanje prstima na desnoj nozi*	0.7 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.8	<0.001
Tapkanje prstima na levoj nozi*	0.5 ± 0.7	1.0 ± 0.9	1.1 ± 0.9	1.3 ± 0.9	<0.001
Pokretljivost desne noge*	0.6 ± 0.6	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8	1.3 ± 0.7	<0.001
Pokretljivost leve noge*	0.4 ± 0.6	0.7 ± 0.7	1.0 ± 0.8	1.2 ± 0.9	<0.001
Ustajanje iz stolice*	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.8 ± 0.7	<0.001
Hod*	0.8 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.7	0.002
Frizing*	0.8 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.7	0.084
Posturalna stabilnost*	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.648

Stav tela*	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.7	1.1 ± 0.7	<0.001
Spontanost pokreta*	1.0 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.7	1.3 ± 0.7	0.025
Posturalni tremor desne ruke*	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.4 ± 0.7	0.145
Posturalni tremor leve ruke*	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.5	0.143
Kinetički tremor desne ruke*	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.02 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.038
Kinetički tremor leve ruke*	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.04 ± 0.2	0.1 ± 0.5	0.027
Tremor u miru na desnoj ruci*	0.6 ± 0.9	0.6 ± 0.9	0.7 ± 1.1	0.8 ± 1.1	0.386
Tremor u miru na levoj ruci*	0.3 ± 0.7	0.4 ± 0.9	0.4 ± 0.8	0.5 ± 0.9	0.019
Tremor u miru na desnoj nozi*	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.020
Tremor u miru na levoj nozi*	0.1 ± 0.2	0.04 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.052
Tremor brade*	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.04 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.793
MDS-UPDRS IV*	0.1 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.5 ± 1.4	1.0 ± 1.8	<0.001
MDS-UPDRS ukupni skor*	27.2 ± 1.0	37.0 ± 1.6	44.1 ± 1.9	51.6 ± 2.1	<0.001
Upitnik za frizing ukupni skor	1.0 ± 1.6	1.2 ± 1.3	1.8 ± 1.6	2.6 ± 2.3	<0.001
LEDD*	199.8 ± 190.6	365.5 ± 161.4	451.9 ± 208.4	499.9 ± 243.6	<0.001

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; PB = Parkinsonova bolest

Težina motornih komplikacija se povećavala tokom vremena ($p < 0.001$), a značajna razlika je nađena između inicijalne evaluacije i druge ($p = 0.020$) odnosno treće godine praćenja ($p < 0.001$), kao i između prve i treće godine praćenja ($p = 0.001$) (Tabela 18). Učestalost i trajanje diskinezija su se vremenom povećavali ($p = 0.001$). Diskinezije u trajanju kraćem od četvrtine dana su bile prisutne kod 5 (5.4%), 4 (4.5%) i 5 (5.9%) pacijenata u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom. Ni jedan pacijent na inicijalnoj evaluaciji ni u prvoj godini praćenja nije imao diskinezije trajanja dužeg od četvrtine dana. Diskinezije u trajanju od jedne četvrtine do pola dana je u drugoj godini praćenja imalo 3 (3.4%), a u trećoj godini praćenja jedan (1.2%) pacijent. Diskinezije su trajale duže od pola dana kod jednog pacijenta (1.1%) u drugoj i kod 4 (4.7%) pacijenata u trećoj godini praćenja. Učestalost *off* epizoda i njihovo trajanje su se takođe povećali tokom praćenja ($p = 0.001$). Epizode *off*-a koje su trajale kraće od četvrtine dana su u prvoj godini praćenja bile prisutne kod 9 (9.7%), 9 (10.2%) i 21 (24.7%) pacijenta u prvoj, drugoj i trećoj godini, redom. Epizode *off*-a u ukupnom trajanju dužem od četvrtine dana nisu bile prisutne na inicijalnoj evaluaciji niti u prvoj godini praćenja. *Off* period u trajanju između jedne četvrtine i pola dana imao je jedan (1.1%) pacijent u drugoj godini praćenja i 3 (3.5%) pacijenta u trećoj godini praćenja (Slika 4). Bolna distonija u *off* periodu je bila prisutna kod 4 (4.3%), 9 (10.2%) i 10 (11.8%) pacijenata u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom ($p = 0.002$). Predvidivost javljanja *off* perioda se nije značajno menjala tokom vremena ($p = 0.112$). Uticaj diskinezija ($p = 0.064$) i motornih fluktuacija ($p = 0.112$) na funkcionalnost pri aktivnostima se takođe nije menjala tokom vremena.



Slika 4. Progresija motornih komplikacija PB tokom tri godine praćenja

U prvoj godini praćenja je tremor-D fenotip imalo 40 (37.4%) pacijenata, u drugoj godini 35 (32.7%) pacijenata, a u trećoj godini 30 (28%) pacijenata. PIGD-D fenotip je bio prisutan kod 42 (39.3%) pacijenta u prvoj, 41 (38.3%) pacijenta u drugoj i 43 (40.2%) pacijenata u trećoj godini praćenja, dok je nedeterminisani fenotip opserviran kod 11 (10.3%) pacijenata u prvoj i kod po 12 (11.2%) pacijenata u drugoj i trećoj godini praćenja. Učestalost tremor-D fenotipa se bila značajno veća na inicijalnoj evaluaciji u odnosu na prvu ($p = 0.004$), drugu ($p = 0.004$) i treću ($p < 0.001$) godinu praćenja. Takođe, nedeterminisani motorni fenotip je bio značajno češće zastupljen na inicijalnoj evaluaciji u odnosu na prvu ($p = 0.006$), drugu ($p = 0.001$) i treću ($p < 0.001$) godinu praćenja. Postojao je trend ka većoj učestalosti PIGD-D fenotipa u trećoj godini praćenja u odnosu na inicijalnu evaluaciju ($p = 0.059$). Među pacijentima sa tremor-D fenotipom kod kojih je došlo do promene dominantne motorne forme bolesti između inicijalne evaluacije i treće godine praćenja, kod 22 (25.9%) je došlo do konverzije u PIGD-D fenotip, a kod 9 (10.6%) u nedeterminisani motorni fenotip. Suprotno

tome, 8 (9.4%) pacijenata je promenilo fenotip iz PIGD-D na inicijalnoj evaluaciji u tremor-D u trećoj godini praćenja, a 3 (3.5%) pacijenta su promenila fenotip iz PIGD-D na inicijalnoj evaluaciji u nedeterminisani motorni fenotip u trećoj godini praćenja. Logistički regresioni model za konverziju tremor-D fenotipa na inicijalnoj evaluaciji u PIGD-D ili nedeterminisani motorni fenotip u trećoj godini praćenja je bio značajan $\chi^2(6)=14.351$, $p=0.026$. Modelom je objašnjeno 21.1% (Nagelkerke R^2) varijanse i tačno je klasifikovano 70.6% pacijenta. Pacijenti koji su bili depresivni na inicijalnoj evaluaciji su imali veću verovatnoću da dožive konverziju tokom prve tri godine trajanja bolesti (OR=1.2), dok druge ispitane varijable uključujući starost, kognitivni poremećaj, prisustvo hiposmije, opstipacije i frizinga nisu pokazale uticaj.

Kod pacijenata koji na inicijalnoj evaluaciji nisu lečeni dopaminergičkim lekovima su simptomi PB trajali kraće (1.2 ± 1.0 godine) u odnosu na pacijente koji su bili lečeni (2.1 ± 1.4 godine) u trenutku uključivanja u istraživanje ($p=0.002$). Motorni simptomi mereni motornim skorom MDS-UPDRS skale se između nelečenih pacijenata i pacijenata lečenih dopaminergičkim lekovima nisu razlikovali na inicijalnoj evaluaciji, u prvoj i drugoj godini praćenja. Ipak, u trećoj godini praćenja inicijalno nelečeni pacijenti imali viši MDS-UPDRS motorni skor (33.2 ± 20.9) od pacijenata inicijalno lečenih dopaminergičkim lekovima (28.0 ± 10.9) ($p=0.041$). Takođe, grupa inicijalno nelečenih pacijenata je u svakoj godini praćenja dobijala manje doze dopaminergičkih lekova u odnosu na inicijalno tretirane pacijente ($p<0.001$ za inicijalnu evaluaciju, $p=0.001$ za prvu, $p=0.012$ za drugu i $p=0.007$ za treću godinu praćenja).

U prospektivno istraživanje poremećaja hoda uključen je 71 pacijent sa PB. Pacijenti su klinički i neuropsihološki testirani korišćenjem upitnika na inicijalnoj evaluaciji i u petoj godini od početka bolesti, a snimanje hoda na GAITRite elektronskoj traci vršeno je samo prilikom uključivanja u studiju prema gore navedenoj metodologiji. Kod 12 (16.9%) pacijenata je dijagnostikovano frizing u petoj godini praćenja (PB-FOG). Pacijenti koji nisu razvili frizing tokom praćenja označeni kao PB-bezFOG. Ukupno 40 zdravih ispitanika koji su snimljeni na GAITRite elektronskoj traci je predstavljalo kontrolnu grupu ZK. Pacijenti sa PB su na inicijalnoj evaluaciji u trenutku uključivanja u studiju imali više skorove na skalama anksioznosti i apatije i lošije funkcionisanje na MMSE testu za skrining kognitivnih poremećaja u poređenju sa ZK (Tabela 19). Pored toga, pacijenti sa PB-bezFOG su imali viši skor na skali apatije i niži skor na MMSE skali u odnosu na ZK. Pacijenti sa PB-FOG se na inicijalnoj evaluaciji nisu razlikovali ni prema jednom kliničkoj karakteristici od pacijenata PB-bezFOG (Tabela 19).

Tabela 19. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata na inicijalnoj evaluaciji koji su u petoj godini praćenja imali frizing (PB-FOG), pacijenata koji nisu razvili frizing tokom praćenja (PB-bezFOG) i ZK

	PB	ZK	PB vs. ZK, p	PB-FOG	PB-bezFOG	PB-FOG vs. PB-bezFOG, p	PB-FOG vs. ZK, p	PB-bezFOG vs. ZK, P
Broj ispitanika	71	40		12	59			
Starost (godine)*	59.77 ± 9.8	62.34 ± 8.3	0.162	61.33 ± 6.7	59.49 ± 10.3	1.0	1.0	0.400
Muškarci: žene	36:35	19:21	0.844	6:6	30:29	1.0	1.0	0.838
Obrazovanje (godine)*	13.3 ± 2.6	12.8 ± 3.0	0.341	11.83 ± 3.0	13.62 ± 2.4	0.847	0.822	0.549
Trajanje bolesti (godine)*	1.78 ± 1.4			2.32 ± 1.8	1.66 ± 1.3	0.132		
Trajanje terapije (meseći) *	9.1 ± 12.8			15.25 ± 18.4	7.8 ± 11.1	0.200		
Upitnik za FOG*	0.69 ± 1.0			0.92 ± 1.2	0.64 ± 1.0	0.410		
LEDD*	220.24 ± 200.2			288.75 ± 195.9	206.31 ± 200.0	0.196		
MDS-UPDRS I*	5.39 ± 3.6			6.08 ± 3.5	5.25 ± 3.7	0.476		
MDS-UPDRS II*	6.24 ± 4.1			6.92 ± 3.6	6.1 ± 4.2	0.537		
MDS-UPDRS motorni skor*	15.63 ± 5.4			17.83 ± 5.8	15.19 ± 5.3	0.124		
MDS-UPDRS IV*	0.13 ± 0.5			0.33 ± 0.9	0.08 ± 0.47	0.363		
MDS-UPDRS ukupni skor*	27.39 ± 10.8			31.17 ± 9.7	26.63 ± 10.9	0.186		
Hoehn Yahr stadijum*	1.23 ± 0.3			1.2 ± 0.3	1.22 ± 0.25	0.711		
HDRS*	5.76 ± 5.2	6.38 ± 5.7	0.560	6.92 ± 4.4	5.53 ± 5.3	1.000	1.0	1.0
HARS*	4.94 ± 4.8	2.87 ± 3.33	0.019	4.82 ± 3.4	4.97 ± 5.1	1.000	0.590	0.068
Skala apatije*	10.87 ± 8.24	6.18 ± 6.0	0.002	10.92 ± 9.1	10.95 ± 8.2	1.000	0.182	0.01
ACE-R ukupni skor*	91.67 ± 6.4	91.23 ± 6.8	0.737	90.42 ± 6.8	91.93 ± 6.3	1.000	1.0	1.0
MMSE*	28.70 ± 1.4	29.44 ± 1.0	0.005	28.75 ± 1.9	28.69 ± 1.3	1.000	0.331	0.019

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; FOG = frizing; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti;HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

Pacijenti sa PB-FOG i PB-bezFOG su se značajno razlikovali u napredovanju bolesti tokom pet godina praćenja (Tabela 20). Pacijenti sa PB-FOG su imali teže simptome bolesti u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG, koji se ogledaju u značajno višim skorovima na Upitniku za procenu FOG ($p < 0.001$), na svim subtestovima MDS-UPDRS skale i u višem ukupnom MDS-UPDRS skor (p<0.001). PB-FOG pacijenti su zahtevali veće doze dopaminergičkih lekova u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG ($p = 0.034$). Takođe, pacijenti sa PB-FOG su imali teže simptome depresivnosti ($p = 0.044$) i niže skorove na MMSE skali ($p = 0.022$) u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG. Ni jedan od ispitanih pacijenata nije razvio demenciju. Pacijenti sa PB-FOG su imali lošija postignuća na neuropsihološkim testovima u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG ali razlika između grupa nije dostigla statističku značajnost.

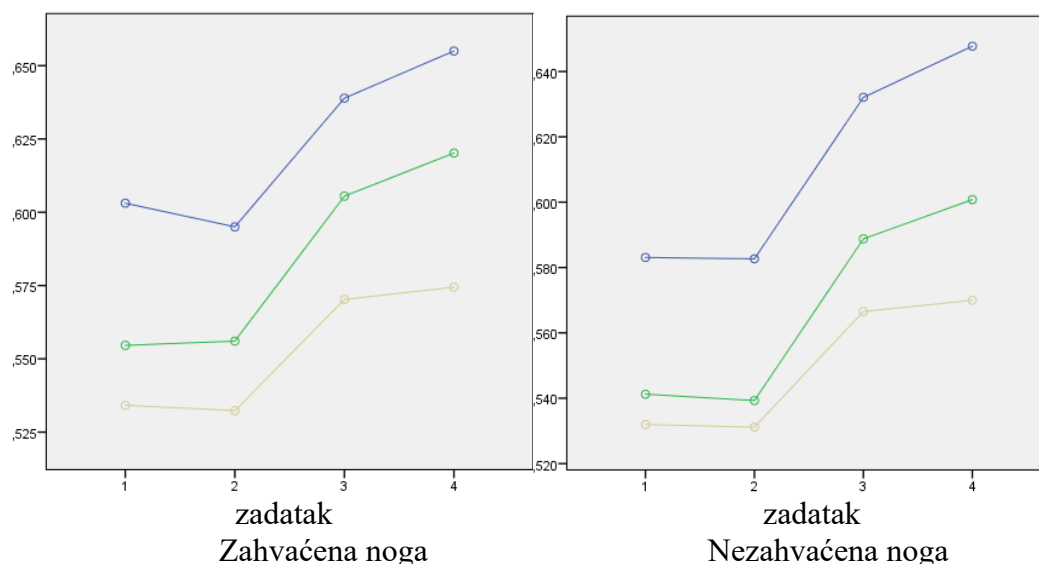
Kada su parametri hoda na inicijalnoj evaluaciji upoređeni između pacijenata sa PB-FOG i pacijenata sa PB-bezFOG i ZK nađene su razlike u nekoliko aspekata. Kada je analizirano vreme trajanja koraka, pokazana je homogenost varijanse ispitana Levene-ovim testom za jednakost varijanse ($p > 0.05$), Mauchly-ov test za sferičnost je pokazao da je pretpostavka o sferičnosti prekršena, $\chi^2(5) = 21.346$, $p = 0.001$. Nije pokazana statistički značajna trostruka interakcija između zadatka (uobičajen hod, hod sam motornim zadatkom, hod sa mentalnim zadatkom, hod sa motornim i mentalnim zadatkom), ispitivane noge (zahvaćene ili nezahvaćene noge kod PB, odnosno leve ili desne noge kod ZK) i grupe (PB-FOG, PB-bezFOG i ZK) $F(5.333, 287.987) = 1.888$, $p = 0.092$, parcijalno $\eta^2 = 0.034$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija, $\epsilon = 0.889$). Nije pokazana statistički značajna dvostruka interakcija između zadatka i grupe $F(3.706, 200.138) = 1.983$, $p = 0.104$, parcijalno $\eta^2 = 0.035$. Nađena je statistički značajna dvostruka interakcija između ispitivane noge i grupe, $F(2, 108) = 4.523$, $p = 0.013$, parcijalno $\eta^2 = 0.077$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija) (Slika 5). *Post-hoc* analiza je pokazala statistički značajnu razliku između pacijenata sa PB-FOG i ZK ($p = 0.002$).

Analiza dužine koraka nije pokazala značajne trostruke interkcije između zadatka, ispitivane noge i grupe, kao ni značajne dvostruke interkcije između zadatka ili ispitivane noge i grupe.

Tabela 20. Razlike u kliničkim karakteristikama pacijenata sa PB-FOG i PB-bezFOG u petoj godini praćenja

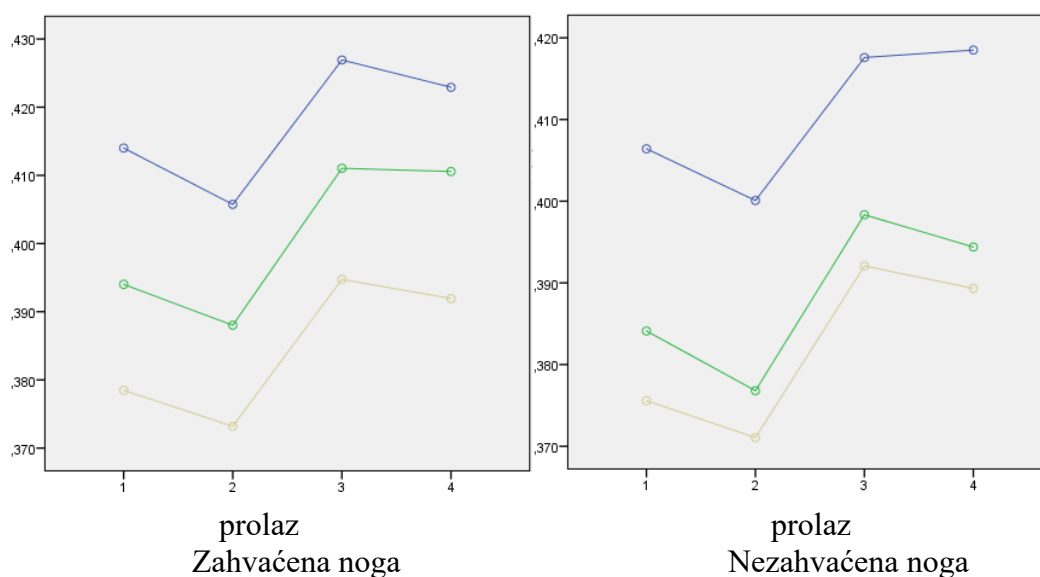
	PB-FOG		PB-bezFOG		p
	Srednja vrednost	95% interval poverenja	Srednja vrednost	95% interval poverenja	
Upitnik za FOG	12.0	10.5 - 13.4	3.3	2.7 - 4.0	<0.001
LEDD	862.3	700.8 - 1023.8	670.4	600.3 - 740.6	0.034
MDS-UPDRS I	17.2	14.7 - 19.7	11.3	10.2 - 12.4	<0.001
MDS-UPDRS II	21.8	18.5 - 25.1	14.4	13.0 - 15.9	<0.001
MDS-UPDRS motorni skor	43.1	36.4 - 49.8	34.0	31.1 - 36.9	0.017
MDS-UPDRS IV	4.8	3.1 - 6.5	2.5	1.7 - 3.2	0.016
MDS-UPDRS ukupni skor	85.5	74.5 - 96.4	62.5	57.7 - 67.2	<0.001
Hoehn Yahr stadijum	2.7	2.3 - 3.0	2.1	1.9 - 2.3	0.003
HDRS	12.1	8.7 - 15.5	8.3	6.8 - 9.8	0.044
HARS	10.5	7.0 - 14.0	6.8	5.3 - 8.2	0.054
Skala apatije	18.0	14.1 - 21.8	16.3	14.6 - 18.0	0.425
ACE-R ukupni skor	88.1	84.6 - 91.6	91.2	89.8 - 92.7	0.102
MMSE	27.3	26.3 - 28.3	28.6	28.2 - 29.0	0.022

ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; FOG = frizing; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; MMSE = Mini Mental test; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole



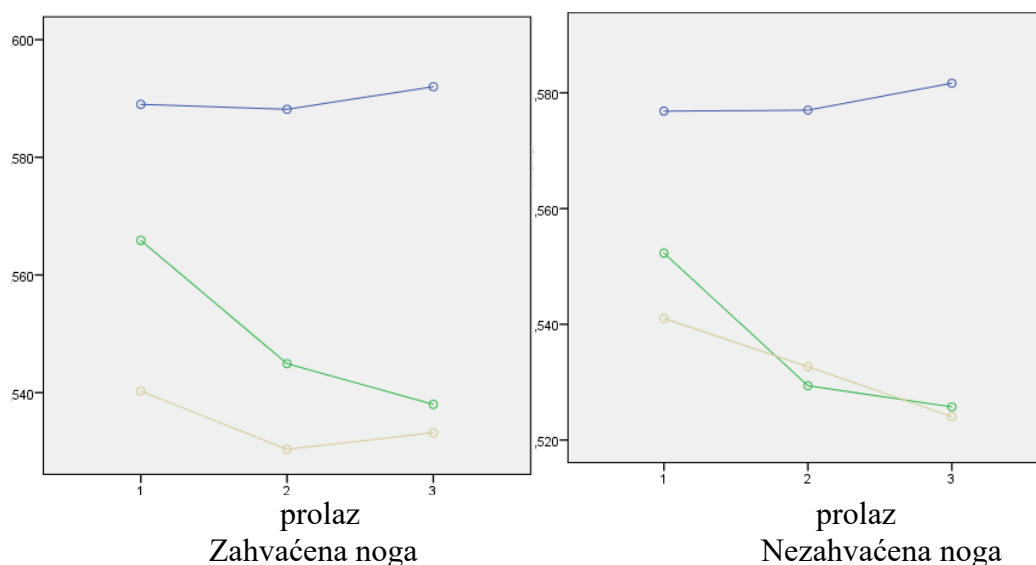
Slika 5. Vreme trajanja koraka kod pacijenata sa PB-FOG (označeno plavom bojom), PB-bezFOG (označeno zelenom bojom) i ZK (označeno žutom bojom) prilikom obavljanja zadataka (1- hod uobičajenom brzinom, 2- hod sa motornim zadatkom, 3- hod sa mentalnim zadatkom, 4- hod sa motornim i mentalnim zadatkom) prikazano za zahvaćenu i nezahvaćenu nogu posebno

Za vreme zamaha je pokazana je homogenost varijanse ispitana Levene-ovim testom za jednakost varijanse ($p > 0.05$), Mauchly-ov test za sferičnost je pokazao da je pretpostavka o sferičnosti prekršena, $\chi^2(5) = 36.082$, $p = 0.001$. Nije pokazana bilo značajne trostruke interakcija između zadatka, ispitivane noge i grupe $F(5.060, 273.233) = 1.2078$, $p = 0.306$, parcijalno $\eta^2 = 0.022$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija, $\epsilon = 0.843$). Nije pokazana statistički značajna dvostruka interakcija između zadatka i grupe $F(3.946, 213.092) = 0.117$, $p = 0.975$, parcijalno $\eta^2 = 0.002$. Nađena je statistički značajna dvostruka interakcija između ispitivane noge i grupe, $F(2, 108) = 4.194$, $p = 0.018$, parcijalno $\eta^2 = 0.072$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija) (Slika 6). *Post-hoc* analiza je pokazala statistički značajnu razliku između pacijenata sa PB-FOG i ZK ($p = 0.004$).



Slika 6. Vreme zamaha kod pacijenata sa PB-FOG (označeno plavom bojom), PB-bezFOG (označeno zelenom bojom) i ZK (označeno žutom bojom) prilikom obavljanja zadatka (1- hod uobičajenom brzinom, 2- hod sam motornim zadatkom, 3- hod sa mentalnim zadatkom, 4- hod sa motornim i mentalnim zadatkom) prikazano za zahvaćenu i nezahvaćenu nogu posebno

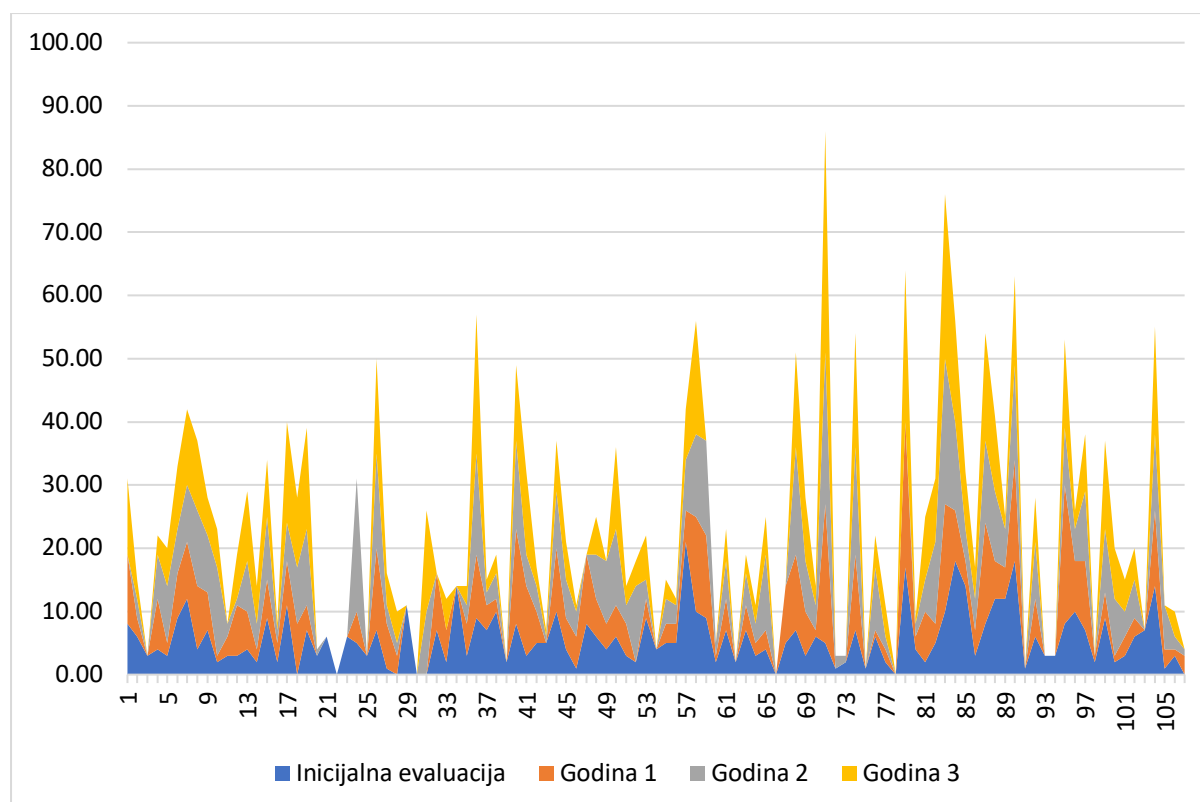
Zatim su analizirana tri prolaza preko trake u oba smera hodanjem uobičajenom brzinom. Za vreme trajanja koraka je pokazana je homogenost varijanse ispitana Levene-ovim testom za jednakost varijanse ($p > 0.05$), Mauchly-ov test za sferičnost je pokazao da je pretpostavka o sferičnosti prekršena, $\chi^2(5) = 20.556$, $p < 0.001$. Pokazana je značajna trostruka interakcija između prolaza, ispitivane noge i grupe $F(3.405, 183.863) = 1.301$, $p < 0.001$, parcijalno $\eta^2 = 0.024$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija, $\epsilon = 0.851$). Pokazana je statistički značajna dvostruka interakcija između prolaza i grupe $F(2.703, 145.951) = 6.086$, $p = 0.001$, parcijalno $\eta^2 = 0.101$, kao i između ispitivane noge i grupe, $F(2, 108) = 3.370$, $p = 0.038$, parcijalno $\eta^2 = 0.059$ (primenjena je Greenhouse-Geisser korekcija) (Slika 7). *Post-hoc* analiza je pokazala statistički značajne razlike između pacijenata sa PB-FOG i ZK ($p = 0.001$) i između pacijenata sa PB-FOG i PB-bezFOG ($p = 0.004$), dok između PB-bezFOG i ZK nije opservirana razlika.



Slika 7. Vreme trajanja koraka kod pacijenata sa PB-FOG (označeno plavom bojom), PB-bezFOG (označeno zelenom bojom) i ZK (označeno žutom bojom) prilikom tri prolaza napred i nazad po GaitRite traci prikazano za zahvaćenu i nezahvaćenu nogu posebno

4.2.2. Ispitivanje napredovanja nemotornih simptoma

Od inicijalno regrutovanih 107 pacijenata u presečnoj studiji, u analizu napredovanja nemotornih simptoma PB uključeno je 93 (86.9%), 87 (81.3%) i 84 (78.5%) pacijenata u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom. Tokom trogodišnjeg praćenja došlo je do pogoršanja u svim NMS domenima izuzev u domenu halucinacija i iluzija i domenu depresije i anksioznosti (Tabela 21). Na Slici 8 je prikazana raspodela broja NMS prisutnih kod pacijenata sa PB na inicijalnoj evaluaciji i tokom trogodišnjeg praćenja.



Slika 8. Distribucija broja NMS u ranoj motornoj fazi PB na inicijalnoj evaluaciji i tokom tri godine praćenja

Tokom praćenja došlo je do povećanja učestalosti curenja pljuvačke ($p=0.003$), otežanog gutanja ($p<0.001$), nokturije ($p<0.001$) i urgencije mikcije ($p=0.001$), vrtoglavice ($p=0.001$), preterane dnevne pospanosti ($p=0.034$), zaboravnosti ($p=0.036$), halucinacija ($p=0.034$), živih snova ($p=0.036$), pokreta tokom sna ($p=0.033$), sindroma nemirnih nogu ($p=0.007$) i otoka nogu ($p=0.001$) (Tabela 21). Značajno veća učestalost curenja pljuvačke opservirana je u trećoj godini praćenja u odnosu na inicijalnu evaluaciju ($p=0.003$) i prvu godinu praćenja ($p=0.021$). Veća učestalost otežanog gutanja je bila prisutna u drugoj u odnosu na prvu godinu praćenja ($p=0.001$), kao i u trećoj u odnosu na inicijalnu evaluaciju ($p=0.003$), prvu ($p=0.002$) i drugu ($p<0.001$) godinu praćenja. Značajno veća učestalost zaboravnosti bila je prisutna u drugoj ($p=0.007$) i trećoj godini praćenja ($p=0.023$) u odnosu na inicijalnu evaluaciju. Halucinacije su češće bile prisutne u trećoj u odnosu na prvu godinu praćenja ($p=0.039$). Značajno veća učestalost otoka nogu bila je prisutna u prvoj godini praćenja u odnosu na inicijalnu evaluaciju ($p=0.022$). Napredovanje simptoma autonomne disfunkcije i poremećaja spavanja je obrađeno u posebnim poglavljima.

Tabela 21. Napredovanje nemotornih simptoma u inicijalnom stadijumu PB tokom tri godine praćenja

	Inicijalna evaluacija	PB-godina 1	PB-godina 2	PB-godina 3	P vrednost (promena tokom vremena)
Broj ispitanika		93	88	85	-
NMSQuest domeni					
NMSQuest gastrointestinalni*	1.1 ± 1.1	1.3 ± 1.9	1.6 ± 1.5	1.7 ± 1.7	0.028
NMSQuest urinarni*	0.7 ± 0.7	0.9 ± 0.8	1.1 ± 0.8	1.1 ± 0.8	<0.001
NMSQuest seksualni*	1.3 ± 1.1	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.8	<0.001
NMSQuest kardiovaskularni*	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.001
NMSQuest apatija/pažnja/pamćenje*	0.6 ± 0.9	0.6 ± 0.9	0.8 ± 1.0	0.8 ± 1.0	0.040
NMSQuest halucinacije/iluzije*	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.3 ± 1.4	0.261
NMSQuest depresija/ anksioznost*	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.7	0.454
NMSQuest spavanje*	0.6 ± 0.9	0.9 ± 1.1	1.1 ± 1.2	1.2 ± 1.4	<0.001
NMSQuest ostalo*	0.6 ± 1.0	0.7 ± 0.9	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.2	0.005
NMSQuest ukupan skor*	5.9 ± 4.3	5.9 ± 5.0	7.2 ± 5.3	7.7 ± 6.6	0.002
NMSQuest pitanja					
Curenje pljuvačke, n (%)	12 (11.2%)	15 (16.1%)	22 (25.3%)	25 (29.8%)	0.003
Ukus/miris, n (%)	24 (22.4%)	20 (21.5%)	26 (29.9%)	19 (22.6%)	0.633
Gutanje, n (%)	7 (6.5%)	9 (9.8%)	21 (24.1%)	19 (22.6%)	<0.001
Povraćanje, n (%)	11 (10.3%)	7 (7.5%)	7 (8.0%)	7 (8.3%)	0.477
Opstipacija, n (%)	33 (30.8%)	29 (31.2%)	32 (36.8%)	33 (39.3%)	0.326
Inkontinencija stolice, n (%)	2 (1.9%)	4 (4.3%)	8 (9.2%)	8 (9.5%)	0.066
Nepotpuno pražnjenje creva, n (%)	20 (18.7%)	27 (29.0%)	26 (29.9%)	32 (38.1%)	0.059
Urgencija, n (%)	26 (24.3%)	32 (34.3%)	38 (43.7%)	42 (50.0%)	0.001
Nocturija, n (%)	43 (40.2%)	53 (57.0%)	53 (60.9%)	48 (57.1%)	<0.001
Zaboravnost, n (%)	21 (19.6%)	26 (28.0%)	29 (33.3%)	28 (33.3%)	0.036
Gubitak interesovanja, n (%)	16 (15%)	12 (12.9%)	21 (24.1%)	16 (19.0%)	0.215
Koncentracija, n (%)	27 (25.2%)	19 (20.4%)	27 (31.0%)	28 (33.3%)	0.219
Halucinacije, n (%)	6 (5.7%)	7 (7.5%)	5 (5.7%)	12 (14.3%)	0.047
Iluzije, n (%)	4 (3.7%)	3 (3.2%)	3 (3.4%)	5 (6%)	0.599

Neraspoloženje, n (%)	37 (34.6%)	35 (37.6%)	34 (39.1%)	28 (33.3%)	0.757
Anksioznost, n (%)	32 (29.9%)	22 (23.7%)	22 (25.3%)	20 (23.8%)	0.132
Seksualni nagon, n (%)	37 (34.6%)	28 (30.1%)	27 (31.0%)	25 (29.8%)	0.714
Seksualna disfunkcija, n (%)	27 (25.5%)	26 (28.0%)	28 (32.2%)	30 (35.7%)	0.463
Vrtoglavica, n (%)	17 (15.9%)	16 (17.2%)	27 (31.0%)	31 (36.9%)	0.001
Padovi, n (%)	2 (1.9%)	5 (5.4%)	7 (8.0%)	8 (9.5%)	0.070
Pospanost tokom dana, n (%)	2 (1.9%)	7 (7.5%)	12 (13.8%)	11 (13.1%)	0.034
Nesanica, n (%)	19 (17.8%)	26 (28.0%)	28 (32.2%)	25 (29.8%)	0.058
Intenzivni živi snovi, n (%)	14 (13.1%)	12 (12.9%)	19 (21.8%)	16 (19.0%)	0.036
Pokreti tokom sna, n (%)	15 (14%)	20 (21.5%)	14 (16.1%)	24 (28.6%)	0.033
Nemirne noge, n (%)	19 (17.8%)	21 (22.6%)	22 (25.3%)	27 (32.1%)	0.007
Bolovi, n (%)	21 (19.6 %)	20 (21.5%)	23 (26.4%)	18 (21.4%)	0.694
Težina, n (%)	10 (9.3%)	9 (9.7%)	15 (17.2%)	12 (14.3%)	0.355
Otoci, n (%)	12 (11.2%)	19 (20.4%)	20 (23.0%)	28 (33.3%)	0.001
Znojenje, n (%)	18 (16.8%)	17 (18.3%)	23 (26.4%)	20 (23.8%)	0.185
Duple slike, n (%)	4 (3.7%)	6 (6.5%)	5 (5.7%)	9 (10.7%)	0.522

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost \pm SD; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; NMSQuest = Skala za procenu nemotornih simptoma; PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrave kontrole

4.2.3. Ispitivanje napredovanja kognitivnih poremećaja

Klaster analizom u koju su uključeni pacijenti sa ranom i odmaklom PB su identifikovana dva glavna klastera (blaga i umerena-do-teška PB). Unutar klastera blaga PB, definisana su dva klinička podtipa, blaga predominantno motorna forma PB (n=43) i blaga difuzna forma PB (n=43). U ovoj doktorskoj disertaciji biće prikazani samo rezultati koji se odnose na pacijente u ranoj fazi PB, odnosno na klaster pacijenata sa blagom formom PB. Pacijenti su poređeni sa 66 zdravih ispitanika na inicijalnoj evaluaciji i praćeni tokom tri godine.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata i sa blagom predominantno motornom i sa blagom difuznom PB prikazane su u Tabeli 22. Pacijenti sa blagom difuznom PB su bili stariji ($p=0.038$), češće muškaraci ($p<0.001$), dobijali su manje doze dopaminergičke terapije ($p=0.031$) i imali su više urinarnih simptoma ($p<0.001$) u odnosu na pacijente sa blagom predominantno motornom PB. Tokom tri godine praćenja došlo je do značajnog pogoršanja motornih i nemotornih simptoma u obe grupe pacijenta sa PB, a bez razlike između grupa (Tabela 22).

Tabela 22. Demografske i kliničke karakteristike na inicijalnoj evaluaciji kod ZK, pacijenata sa blagom predominantno motornom (blaga-PM) PB i blagom difuznom (blaga-D) PB i promene u kliničkim karakteristikama kod pacijenata sa PB tokom vremena

	ZK	Blaga-PM PB	Blaga-D PB	Blaga-PM PB vs. ZK, p	Blaga -D PB vs. ZK, p	Blaga-PM vs. blaga-D PB, p	Godišnja srednja vrednost promene kod blage- PM PB	Godišnja srednja vrednost promene kod blage-D PB	Linearni trend kod blage-PM PB, p	Linearni trend kod blage-D PB, p	Razlika u trendu kod blage-PM vs. blage-D PB, p
N	60	43	43								
Demografske i kliničke karakteristike											
Starost (godine)*	61.8 ± 9.0	58.0 ± 8.8	62.4 ± 6.6	0.711	0.038	0.038	-	-	-	-	-
Muškarci: žene	29:31	12:31	36:7	<0.001	0.043	<0.001	-	-	-	-	-
Obrazovanje (godine)*	13.5±2.6	12.8 ± 2.4	13.7 ± 2.6	0.802	0.291	0.291	-	-	-	-	-
Starost na početku PB (godine)*	-	55.4 ± 8.8	61.1 ± 6.4	-	-	0.634	-	-	-	-	-
Trajanje PB (godine)*	-	2.6 ± 2.1	1.3 ± 1.2	-	-	0.097	-	-	-	-	-
Pozitivna porodična istorija (n, %)	-	9 (20.9%)	9 (20.9%)	-	-	1.000	-	-	-	-	-
LEDD (mg)*	-	190.7 ± 174.7	108.1 ± 173.5	-	-	0.031	296.2%	131.5%	<0.001	<0.001	0.056
Motorni simptomi											
UPDRS ukupni skor*	.	27.4 ± 10.0	28.7 ± 11.5	-	-	1.000	123.3%	115.0%	<0.001	<0.001	0.785
UPDRS II*	.	5.5 ± 3.1	6.1 ± 3.9	-	-	1.000	158.1%	160.2%	<0.001	<0.001	0.964

UPDRS motorni skor*	.	17.4 ± 7.7	16.9 ± 7.3	-	-	0.883	119.6%	97.0%	<0.001	<0.001	0.480
UPDRS IV*		0.1 ± 0.5	0.05 ± 0.3	-	-	0.788	1728.4%	1304.1%	0.002	<0.001	0.812
Upitnik za FOG*	-	0.9 ± 1.3	0.7 ± 0.9	-	-	0.641	332.0%	277.4%	<0.001	<0.001	0.740
NMS											
RBD-SQ*	-	2.0 ± 2.0	3.0 ± 3.0	-	-	0.771	-	-	-	-	-
UPDRS I*	-	4.4 ± 3.2	5.7 ± 4.2	-	-	0.644	79.6%	97.1%	<0.001	<0.001	0.717
NMSQuest gastrointestinalni (n, %)	-	23 (53.5%)	26 (60.5%)	-	-	0.663	-	-	-	-	-
NMSQuest urinarni (n, %)	-	12 (27.9%)	30 (69.8%)	-	-	<0.001	-	-	-	-	-
NMSQuest olfaktorna disfunkcija (n, %)	-	9 (20.9%)	11 (25.6%)	-	-	0.799	-	-	-	-	-
NMSQuest seksualni (n, %)	-	13 (30.2%)	17 (39.5%)	-	-	0.498	-	-	-	-	-
NMSQuest OH (n, %)	-	5 (11.9%)	7 (16.3%)	-	-	0.757	-	-	-	-	-

*Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD; FOG = frizing hoda; NMS = nemotorni simptomi; NMSQuest = Skala za procenu nemotornih simptoma; OH = ortostatska hipotenzija; PB = Parkinsonova bolest; RBD-SQ = Upitnik za skrining poremećaja spavanja u REM fazi; UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; ZK= zdrave kontrole

U Tabeli 23 su prikazana kognitivna postignuća pacijenata sa blagom predominantno motornom PB, pacijenata sa blagom difuznom PB i ZK na inicijalnoj evaluaciji kao i tokom trogodišnjeg praćenja kod pacijenata sa PB. Pacijenti sa blagom difuznom PB se nisu razlikovali u skorovima na testovima procene kognitivnih funkcija od pacijenata sa blagom predominantno motornom PB na inicijalnoj evaluaciji, sa izuzetkom lošijeg odloženog prisećanja ($p=0.020$). Takođe, dva klastera pacijenata sa PB se nisu razlikovala prema učestalosti PKI, depresivnosti, anksioznosti i apatije na inicijalnoj evaluaciji (Tabela 23). U poređenju sa ZK pacijenti sa blagom predominantno motornom formom PB su imali lošije skorove samo u jezičkom domenu ACE-R, dok su pacijenti sa blagom difuznom PB imali lošija postignuća u domenu pamćenja i na pojedinačnim skalama za procenu egzekutivnih funkcija i jezika na inicijalnoj evaluaciji (Tabela 23). Pacijenti iz obe grupe su imali više bihejvioralnih simptoma uključujući depresivnost, anksioznost i apatiju u poređenju sa ZK na inicijalnoj evaluaciji.

Tokom trogodišnjeg praćenja došlo je do promene kognitivnog statusa kao i promena u bihejvioralnim simptomima kod obe grupe pacijenata sa PB u multiplim domenima. Razlika je nađena u domenima fonemske fluentnosti i vizuoprostornih funkcija gde je postojala izraženija progresija oštećenja kod pacijenata sa blagom difuznom PB u odnosu na pacijente sa blagom predominantno motornom PB (Tabela 23).

Tabela 23. Kognitivne i bihejvioralne karakteristike na incijalnoj poseti kod ZK, pacijenata sa blagom predominantno motornom formom (blaga-PM) PB i blagom difuznom formom (blaga-D) PB i napredovanje tokom vremena kod pacijenata sa PB

Test	ZK	Blaga-PM PB	Blaga-D PB	Blaga-PM PB vs. ZK, p	Blaga-D PB vs. ZK, p	Blaga-D vs. blaga-PM PB, p	Godišnja srednja vrednost promene kod blage-PM PB	Godišnja srednja vrednost promene kod blage-D PB	Linearni trend kod blage-PM PB, p	Linearni trend kod blage-D PB, p	Razlika u trendu kod blage-PM vs. blage-D PB, p
Broj ispitanika	60	43	43								
Opšte kognitivno funkcionisanje											
ACE-R*	96.3 ± 3.0	92.9 ± 5.1	91.1 ± 7.0	0.04	<0.001	0.11	3.5%	0.04%	0.02	0.98	0.10
Pamćenje											
RAVLT, neposredno prisećanje*	45.4 ± 10.2	43.0 ± 11.9	38.8 ± 10.9	0.35	0.02	0.13	13.2%	3.3%	0.04	0.62	0.30
RAVLT, odloženo prisećanje*	8.9 ± 2.7	8.3 ± 2.3	6.8 ± 2.9	0.29	<0.001	0.02	21.5%	18.2%	0.03	0.08	0.83
PRM (% tačnih odgovora) *	79.7 ± 11.5	80.2 ± 10.0	75.1 ± 13.9	0.85	0.13	0.13	2.6%	4.6%	0.52	0.27	0.73
Jezik											
BNT*	58.2 ± 1.6	57.2 ± 2.9	57.5 ± 3.0	0.14	0.27	0.53	3.1%	0.8%	0.04	0.59	0.27
ACE-R jezik*	25.9 ± 0.3	25.1 ± 1.4	25.1 ± 1.6	0.003	0.003	1.00	3.2%	1.9%	0.05	0.23	0.57
Fluentnost											
CFT*	19.6 ± 4.7	20.0 ± 4.3	18.0 ± 6.0	0.74	0.19	0.19	2.3%	3.8%	0.73	0.59	0.88
Fonemska fluentnost*	37.9 ± 8.2	39.2 ± 11.3	36.7 ± 10.3	0.55	0.55	0.55	10.3%	-7.8%	0.12	0.22	0.05
Egzekutivne funkcije											

Raspon cifara unazad*	6.8 ± 2.0	6.1 ± 2.1	5.6 ± 1.8	0.16	0.008	0.18	-4.0%	-5.4%	0.61	0.51	0.91
Stroop III*	38.2 ± 10.3	41.5 ± 11.4	39.1 ± 16.4	0.59	0.75	0.59	-7.1%	-26.6%	0.42	0.002	0.08
IED*	41.6 ± 29.0	42.6 ± 27.9	53.9 ± 39.1	0.88	0.16	0.16	12.9%	11.9%	0.60	0.57	0.98
Pažnja											
Test ređanja brojeva*	5.8 ± 1.2	5.8 ± 1.2	5.4 ± 1.2	0.94	0.26	0.26	2.7%	4.2%	0.66	0.51	0.87
Vizuoprostorne sposobnosti											
Hooper*	23.1 ± 3.3	22.8 ± 4.5	21.5 ± 4.7	0.73	0.23	0.26	-5.6%	-17.3%	0.31	0.002	0.11
ACE-R vizuoprostorne *	15.8 ± 0.4	15.6 ± 0.9	15.5 ± 1.0	0.35	0.27	0.64	1.9%	-3.7%	0.39	0.09	0.07
Raspoloženje i ponašanje											
PKI (n,%)	-	6 (14.0%)	7 (16.3%)	-	-	1.00	-	-	-	-	-
HDRS*	2.3 ± 3.6	5.4 ± 4.9	6.0 ± 5.7	0.002	<0.001	0.61	59.2%	62.7%	0.05	0.03	0.95
HARS*	2.9 ± 3.1	4.6 ± 4.5	5.4 ± 6.0	0.09	0.02	0.45	22.2%	3.0%	0.48	0.92	0.67
Skala apatije*	1.7 ± 2.9	10.4 ± 7.9	10.8 ± 8.0	<0.001	<0.001	0.87	52.2%	65.1%	0.007	0.001	0.71

*Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD; ACE-R = Addenbrooke-ov kognitivni test- revidirana verzija; BNT = Bostonski test konfrontacionog imenovanja; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; Hooper = Huperov test složene vizuelne organizacije; IED = Prepoznavanje i prilagođavanje na promene u intradimenzionalnoj i ekstradimenzionalnoj strukturi vizuelnog obrasca; n = broj pacijenata; PB = Parkinsonova bolest; PKI = poremećaj kontrole impulsa; PRM = Test prepoznavnja vizuelnih figura iz Kompjuterizovane neuropsihološke baterije testova iz Kembridža; RAVLT = Rejev test učenja liste reči; Stroop III = Stroop-ov test (skor interferencije); ZK= zdrave kontrole

4.2.4. Ispitivanje napredovanja psihijatrijskih poremećaja i poremećaja spavanja

Od 111 pacijenata koji su uključeni u studiju preseka, u prospektivnom delu je istraživanja je učestvovalo 106 pacijenta jer je kod 5 pacijenata tokom praćenja došlo do revizije dijagnoze (kod jednog pacijenta u MSA, kod jednog pacijenta u PSP i kod 3 pacijenta u esencijalni tremor). Ukupno je 92 (86.8%), 86 (81.1%) i 85 (80.2%) reevaluirano u prvoj, drugoj, trećoj i petoj godini praćenja, redom (Tabela 24). Težina psihijatrijskih simptoma merena SCOPA-PC skalom se povećavala tokom tri godine praćenja ($p < 0.001$). Značajno pogoršanje psihijatrijskih simptoma je opservirano između inicijalne evaluacije i druge ($p < 0.001$) i treće godine praćenja ($p < 0.001$), kao i između prve i druge ($p < 0.001$) i treće ($p < 0.001$) godine praćenja, redom. Prisustvo simptoma apatije (AS skor ≥ 14), depresivnosti (HDRS skor ≥ 10) i anksioznosti (HARS skor ≥ 13) definisano je na osnovu preporučenih vrednosti skorova na odgovarajućim skalama (Tabela 24). Tokom tri godine praćenja došlo je do povećanja učestalosti depresivnosti između prve i druge godine praćenja ($p = 0.002$) i apatije između inicijalne evaluacije i prve godine praćenja ($p = 0.006$). Opservirano je i pogoršanje simptoma depresivnosti, merenih ukupnim skorom na skali depresivnosti, između inicijalne evaluacije i druge ($p = 0.027$) i treće godine praćenja ($p = 0.004$), kao i između prve i treće godine praćenja ($p = 0.024$). Nije došlo do promene u težini anksioznosti tokom praćenja ($p = 0.329$). U domenu apatije, zabeleženo je povećanje težine simptoma apatije, mereno ukupnim skorom na skali apatije, između inicijalne evaluacije i druge ($p < 0.001$) i treće godine praćenja ($p < 0.001$), redom, kao i između prve i druge ($p = 0.001$) i prve i treće ($p < 0.001$) godine praćenja.

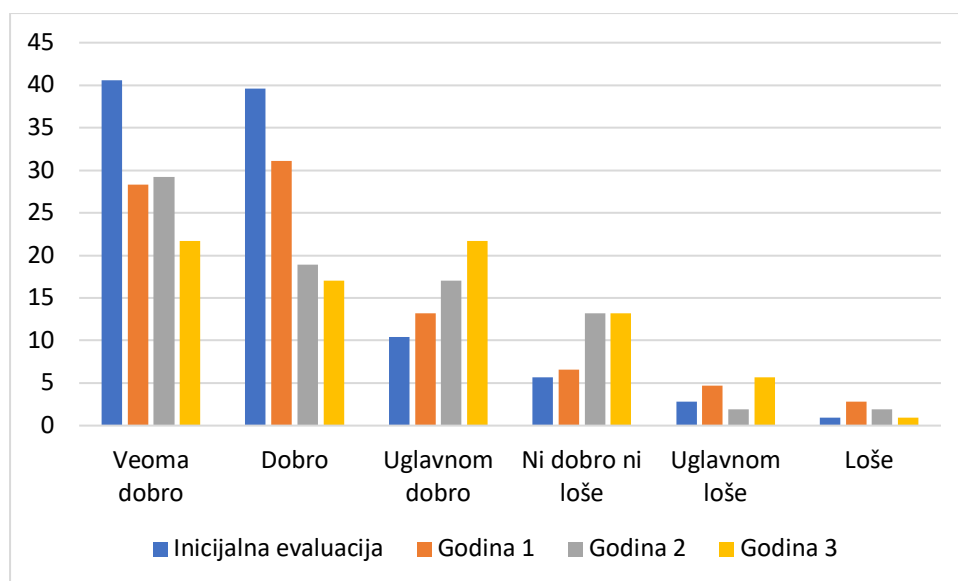
Učestalost verovatnog RBD, dijagnoze postavljene na osnovu RBD-SQ, povećala se između prve i druge godine praćenja ($p = 0.029$). Opservirano je pogoršanje simptoma RBD između inicijalne evaluacije i treće godine praćenja ($p < 0.001$), između prve i druge ($p = 0.033$), kao i između prve i treće godine praćenja ($p < 0.001$).

Tokom praćenja opservirano je pogoršanje kvaliteta noćnog spavanja tokom tri godine ($p = 0.012$). Na Slici 9 su prikazani odgovori na pitanju kojim ispitanik procenjuje kvalitet noćnog spavanja, a koje predstavlja opštu meru kvaliteta sna. Ni jedan pacijent nije opisivao svoje noćno spavanje kao veoma loše ni na jednoj od četiri evaluacije. Šest (5.7%), 6 (6.5%), 13 (14.9%) i 13 (15.3%) pacijenata su definisani kao loši spavači (SCOPA-NS skor ≥ 7) na inicijalnoj evaluaciji, u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom ($p = 0.021$). Poremećaji noćnog spavanja su bili su značajno izraženiji u drugoj ($p = 0.002$) i trećoj godini praćenja ($p < 0.001$) u odnosu na inicijalnu evaluaciju.

Tabela 24. Učestalost psihijatrijskih simptoma i poremećaja spavanja kod pacijenata sa PB tokom trogodišnjeg praćenja

	Inicijalna evaluacija	Godina 1	Godina 2	Godina 3	P vrednost (promena tokom vremena)
Broj ispitanika	106	92	86	85	-
Muškarci:žene	58:48	49:43	44:42	46:39	-
MDS-UPDRS motorni skor*	15.5 ± 4.4	22.7 ± 8.1	25.3 ± 9.7	30.9 ± 11.0	<0.001
MDS-UPDRS ukupni skor*	27.1 ± 9.2	36.9 ± 13.9	44.0 ± 16.7	51.7 ± 18.5	<0.001
LEDD (mg)*	212.9 ± 194.4	364.0 ± 156.5	450.2 ± 206.6	518.1 ± 257.2	<0.001
SCOPA-PC*	0.3 ± 0.7	0.4 ± 0.8	1.1 ± 1.2	1.1 ± 1.3	<0.001
Depresivnost, n (%)	22 (20.8)	23 (25)	33 (38.4)	31 (36.5)	0.001
HDRS*	6.0 ± 5.4	6.5 ± 5.6	8.0 ± 6.7	8.5 ± 6.6	0.003
Apatija, n (%)	34 (32.1)	48 (52.2)	53 (61.6)	56 (65.9)	<0.001
Skala apatije*	11.3 ± 8.1	12.0 ± 7.6	15.6 ± 5.8	16.2 ± 5.5	<0.001
Anksioznost, n (%)	7 (6.6)	11 (12.0)	10 (11.6)	7 (8.2)	0.901
HARS*	5.1 ± 5.2	5.0 ± 5.0	6.0 ± 5.8	5.7 ± 6.5	0.329
RBD, n (%)	23 (20.7)	21 (23.1)	29 (33.7)	31 (36.5)	0.009
RBD-SQ*	2.7 ± 2.5	2.8 ± 2.7	3.6 ± 2.8	4.0 ± 3.0	<0.001
SCOPA-NS*	1.3 ± 2.4	1.8 ± 2.9	2.5 ± 3.1	2.9 ± 3.2	<0.001
SCOPA-DS*	1.7 ± 2.5	1.9 ± 2.0	2.2 ± 2.5	3.1 ± 3.0	0.001

*Vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± SD; HARS= Hamilton-ova skala anksioznosti; HDRS= Hamilton-ova skala anksioznosti; LEDD = levodopa ekvivalentna dnevna doza; MDS-UPDRS = Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; RBD-SQ = Upitnik za skrining poremećaja spavanja u REM fazi; SCOPA-DS = Skala za procenu ishoda u PB- dnevna pospanost; SCOPA-NS = Skala za procenu ishoda u PB- noćno spavanje; SCOPA-PC = Skala za procenu ishoda u PB-psihijatrijske komplikacije



Slika 9. Procena kvaliteta noćnog spavanja kod pacijenata sa PB na inicijalnoj evaluaciji na tokom tri godine praćenja

Prekomerna dnevna pospanost (SCOPA-DS skor \geq 5) je bila prisutna kod 11 (10.4%) pacijenata na inicijalnoj evaluaciji, zatim kod 6 (6.5%), 13 (14.9%), 26 (30.6%) pacijenata u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom ($p<0.001$). Težina simptoma prekomerne dnevne pospanosti je bila značajno veća u trećoj godini praćenja u odnosu na inicijalnu evaluaciju ($p=0.001$) i na prvu godinu praćenja ($p=0.001$).

4.2.5. Ispitivanje napredovanja poremećaja kontrole impulsa

Od inicijalno evaluiranih 106 pacijenata ukupno 92 (86.8%), 86 (81.1%), 85 (80.2%) i 73 (68.9%) je reevaluirano u prvoj, drugoj, trećoj i petoj godini praćenja, redom. Jedan pacijent sa PB-bezPKI je preminuo zbog komplikacija rupture žučne kese, dok su drugi pacijenti ili bili nedostupni ili su povukli svoj informisani pristanak za dalje učestvovanje u studiji. U grupi pacijenata sa PB-PKI 3 pacijenta su izgubljena iz praćenja u prvoj, 2 pacijenta u drugoj i 5 pacijenata u petoj godini praćenja ($p=0.078$).

Devetnaest (20.7%), 19 (22.1%), 22 (25.9%) i 21 (29.2%) pacijenata je imalo neki PKI u prvoj, drugoj, trećoj i petoj godini, redom ($p=0.023$), s tim što je značajna razlika u učestalosti PKI bila prisutna između druge i treće godine ($p<0.001$) i treće i pete godine praćenja ($p<0.001$) (Tabela 25). Ukupno je 39 (36.8%) pacijenata dijagnostikovano sa PKI bilo kada tokom pet godina praćenja. *De novo* PKI je tokom praćenja razvilo ukupno 18 pacijenata (46.2%), od kojih 3 pacijenta u prvoj godini i po 5 pacijenata u svakoj narednoj godini praćenja ($p=0.865$). Među pacijentima koji su imali PKI u toku ispitivanja a koji su praćeni najmanje jednu godinu, uključujući one koji su imali PKI na inicijalnom ispitivanju i one koji su razvili neki od PKI tokom vremena, do potpune rezolucije simptoma došlo je kod 9 (30%) pacijenata, uključujući 2 u prvoj, 4 u drugoj i po 2 pacijenta u trećoj i petoj godini praćenja. Najčešći podtip PKI koji se povukao tokom ispitivanja je bilo kompulzivno jedenje kod 41.6% pacijenata koji su praćeni najkraće tokom jedne godine. Do rezolucije hobizma je došlo kod 15.3% pacijenata, dok je 23.1% pacijenata nastavilo sa izvršavanjem repetitivnog ponašanja u formi pundinga. Kod pacijenata sa pundingom i sa patološkim kockanjem nije došlo do remisije tokom perioda praćenja (Tabela 25).

Do pogoršanja PKI, odnosno pojave novog PKI kod pacijenta koji je već imao neku formu PKI, došlo je kod ukupno 9 pacijenata (23.1%), i to kod 6 pacijenata u prvoj i kod 3 pacijenata u petoj godini praćenja ($p=0.029$) (Tabela 25). Pacijenti sa hobizmom su razvili još neki PKI u 32.1% slučajeva, dok je 15.3% pacijenata razvilo hobizam zajedno sa nekim drugim PKI (Tabela 25).

Tabela 25. Dinamika javljanja PKI kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB praćenih tokom 5 godina

Tip PKI	Pol, godine	Inicijalna evaluacija	Godina 1	Godina 2	Godina 3	Godina 5
Pojedinačni PKI detektovani na inicijalnoj evaluaciji						
Patološko kockanje	M, 63					
Kompulzivna kupovina	F, 67					
Hiperseksualnost	M, 64					
Hiperseksualnost	M, 62					
Hobizam	M, 71					
Hobizam	M, 55					
Hobizam	M, 63					
Hobizam	M, 80					
Hobizam	Ž, 74					
Hobizam	Ž, 68					
Hobizam	M, 64					
Multipli PKI detektovani na inicijalnoj evaluaciji ili pojedinačni PKI koji progredira u multiple PKI tokom praćenja						
Patološko kockanje						
Punding						
Hiperseksualnost	M, 28					
Kompulzivna kupovina						
Kompulzivna upotreba DT						
Kompulzivno jedenje						
Hiperseksualnost	M, 56					
Punding						
Kompulzivno jedenje	M, 49					
Hiperseksualnost						
Hobizam						
Punding	Ž, 60					
Kompulzivna kupovina						
Hobizam	M, 61					
Kompulzivno jedenje						

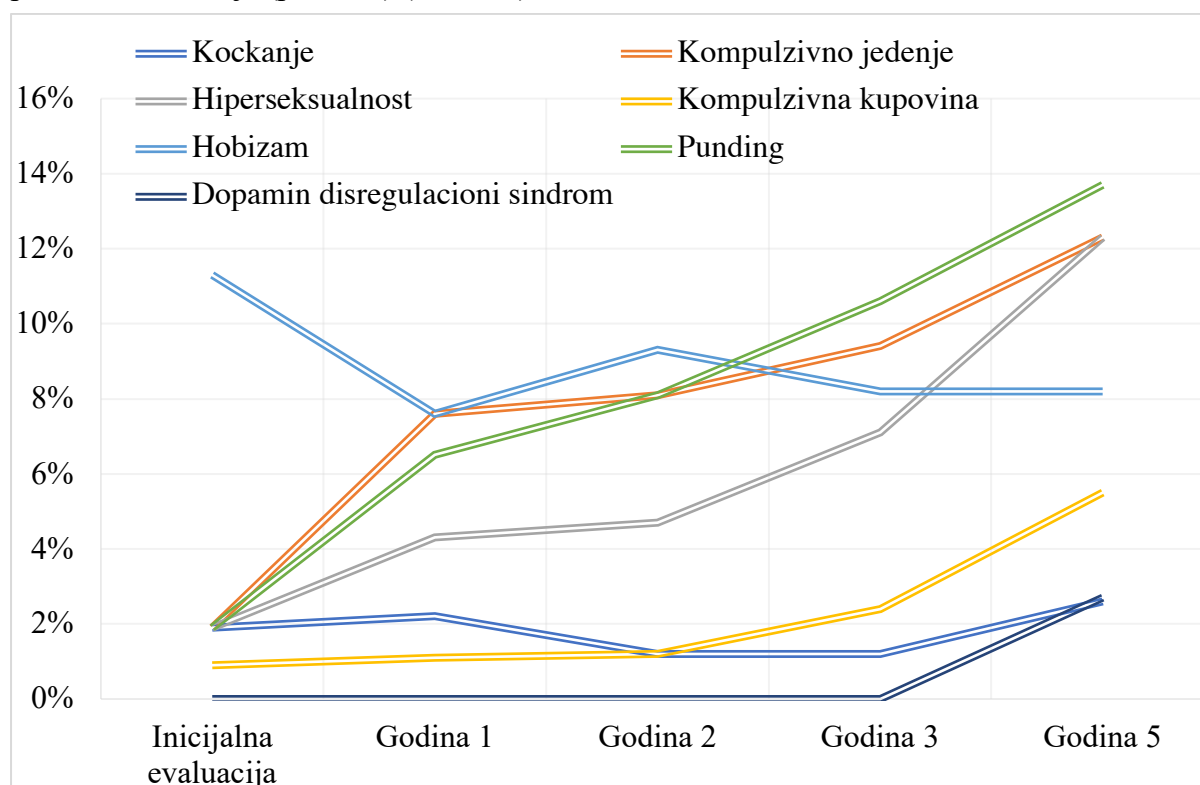
Hiperseksualnost			
Hobizam	M, 73		
Hiperseksualnost			
Hobizam	M, 49		
Kompulzivno jedenje			
Hobizam	M, 48		
Punding			
Punding			
Kompulzivno jedenje	Ž, 59		
Hiperseksualnost			
Kompulzivna kupovina			
Punding			
Kompulzivno jedenje	M, 63		
Kompulzivna upotreba DT			
Pojedinačni <i>de novo</i> PKI detektovani tokom praćenja			
Hiperseksualnost	M, 57		
Hiperseksualnost	M, 59		
Hiperseksualnost	M, 63		
Kompulzivno jedenje	Ž, 68		
Kompulzivno jedenje	Ž, 64		
Kompulzivno jedenje	Ž, 59		
Kompulzivno jedenje	Ž, 65		
Kompulzivno jedenje	Ž, 54		
Kompulzivno jedenje	M, 57		
Kompulzivno jedenje	Ž, 62		
Hobizam	Ž, 57		
Punding	Ž, 43		
Multipli <i>de novo</i> PKI detektovani tokom praćenja			
Patološko kockanje	M, 51		
Punding			

Kompulzivna kupovina Hobizam	Ž, 56		
Hiperseksualnost Punding	Ž, 46		
Kompulzivno jedenje Hobizam	M, 59		
Kompulzivno jedenje Hiperseksualnost Punding	M, 66		
Hobizam Punding	Ž, 61		

Sivo polje = Dijagnoza PKI; Šrafirano polje = Pacijent nije evaluiran; Prazno polje = Bez PKI;

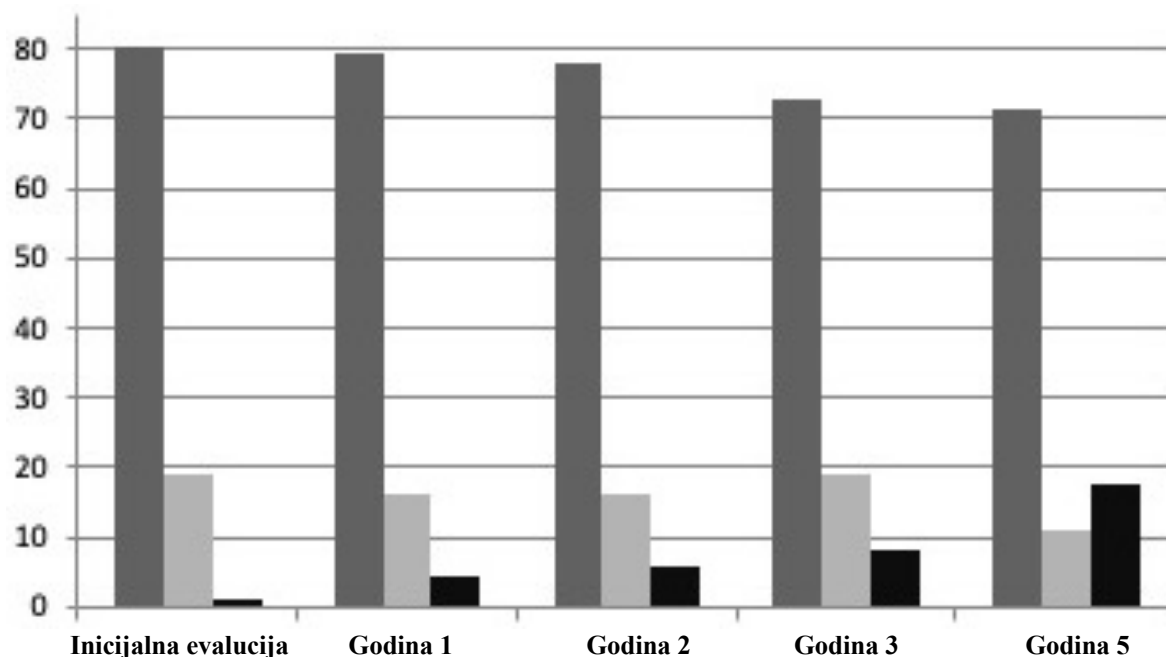
M = muškarci; Ž= žene; DT = dopaminergička terapija; PKI = poremećaj kontrole impulsa; PD = Parkinsonova bolest

Hobizam je bio prisutan kod 7 (7.6%) pacijenata u prvoj, 8 (9.3%) pacijenata u drugoj, 7 (8.2%) pacijenata u trećoj i 6 (8.2%) pacijenata u petoj godini praćenja ($p=0.316$) (Slika 10). Punding je imalo 6 (6.5%) pacijenata u prvoj, 7 (8.1%) pacijenata u drugoj, 9 (10.6%) pacijenata u trećoj i 10 (13.7%) pacijenata u petoj godini praćenja ($p=0.001$). Kompulzivno jedenje imalo je 7 (7.6%) pacijenata u prvoj, 7 (8.1%) pacijenata u drugoj, 8 (9.4%) pacijenata u trećoj i 8 (12.3%) pacijenata u petoj godini praćenja ($p=0.028$). Hiperseksualnost je bila prisutna kod 4 pacijenta u prvoj (4.3%) i drugoj godini (4.7%), kod 6 (7.1%) pacijenta u trećoj i kod 9 (12.3%) pacijenata u petoj godini ($p=0.001$). Po jedan pacijent u prvoj (1.1%) i drugoj godini (1.2%), 2 (2.4%) pacijenta u trećoj i 4 (5.5%) pacijenta u petoj godini praćenja imali su kompulzivnu kupovinu ($p=0.024$). Kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije su razvila 2 (2.7%) pacijenta u petoj godini praćenja. Kod 2 pacijenta u prvoj (2.2%), po jednog pacijenta u drugoj (1.2%) i trećoj godini (1.2%) i kod 2 (2.6%) pacijenta u petoj godini bilo je prisutno patološko kockanje ($p=0.406$) (Slika 10).



Slika 10. Napredovanje različitih podtipova PKI kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB tokom pet godina praćenja

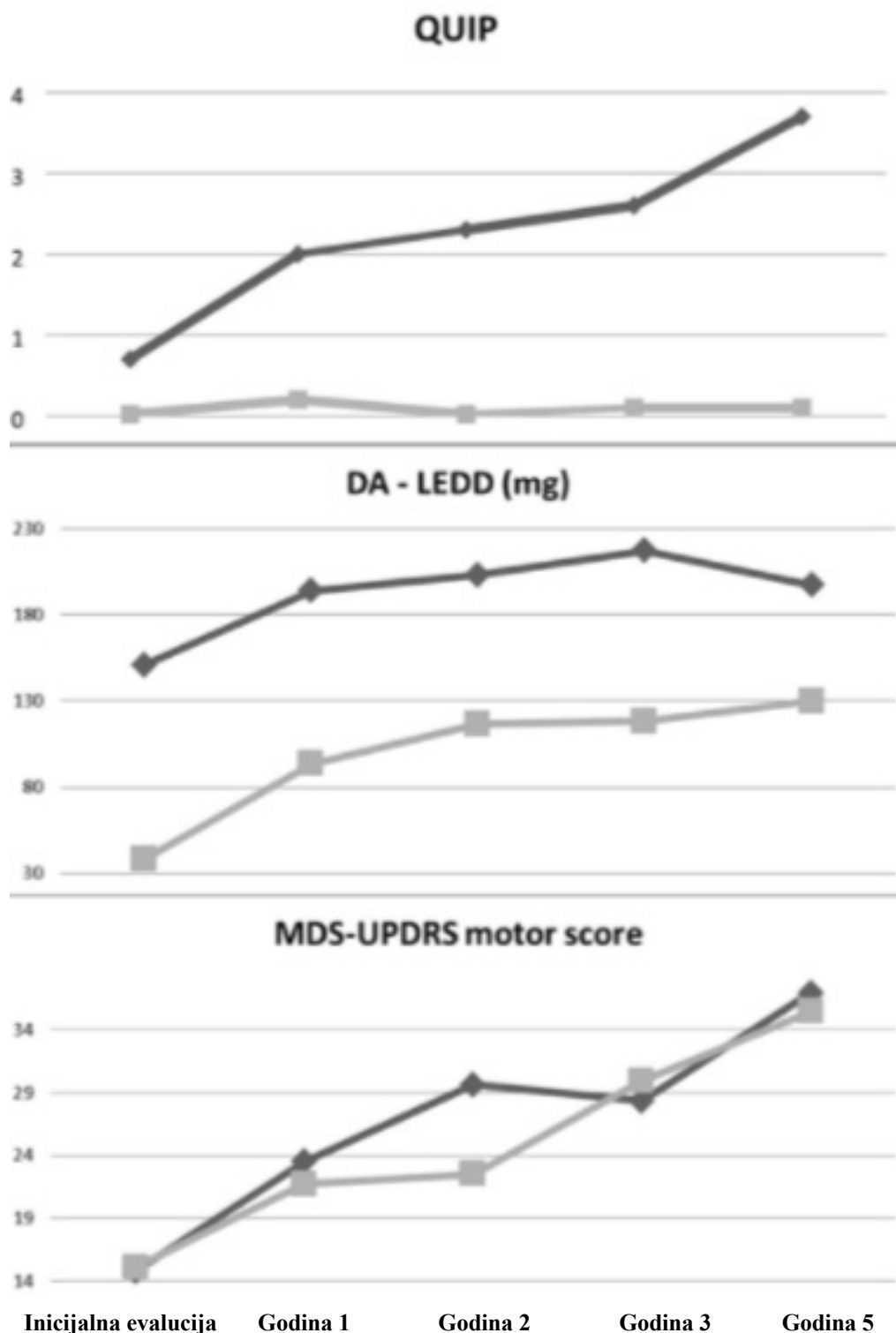
U petoj godini praćenja je osam (38.1%) pacijenata imalo jedan tip PKI, a ostalih 13 (61.9%) pacijenata je imalo više od jednog PKI podtipa ($p=0.009$) (Slika 11).



Slika 11. Učestalost (%) pojedinačnog i multiplih PKI tokom pet godina praćenja

Crno = multipli PKI; svetlo sivo = pojedinačni PKI; tamno sivo = bez PKI

Tokom vremena opservirano je značajno pogoršanje skorova na skalama za težinu PB, psihijatrijske simptome i kogniciju bez obzira na prisustvo ili odsustvo dijagnoze PKI. Pacijenti sa PB-PKI su imali viši QUIP skor ($p < 0.001$) i lečeni su višim dozama dopaminskih agonista ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente sa PB-bezPKI. Nađene su značajne interakcije između pripadnosti grupi (PB-PKI vs. PB-bezPKI) i vremena za QUIP skor ($p < 0.001$) i motorni skor MDS-UPDRS skale ($p = 0.014$) (Slika 12). Postojao je trend ka interakciji grupe i vremena za test raspona cifara unapred ($p = 0.055$) i semantičku fluentnost ($p = 0.062$), dok za druge neuropsihološke testove nije nađena značajna razlika između pacijenata sa PB-PKI i PB-bezPKI.

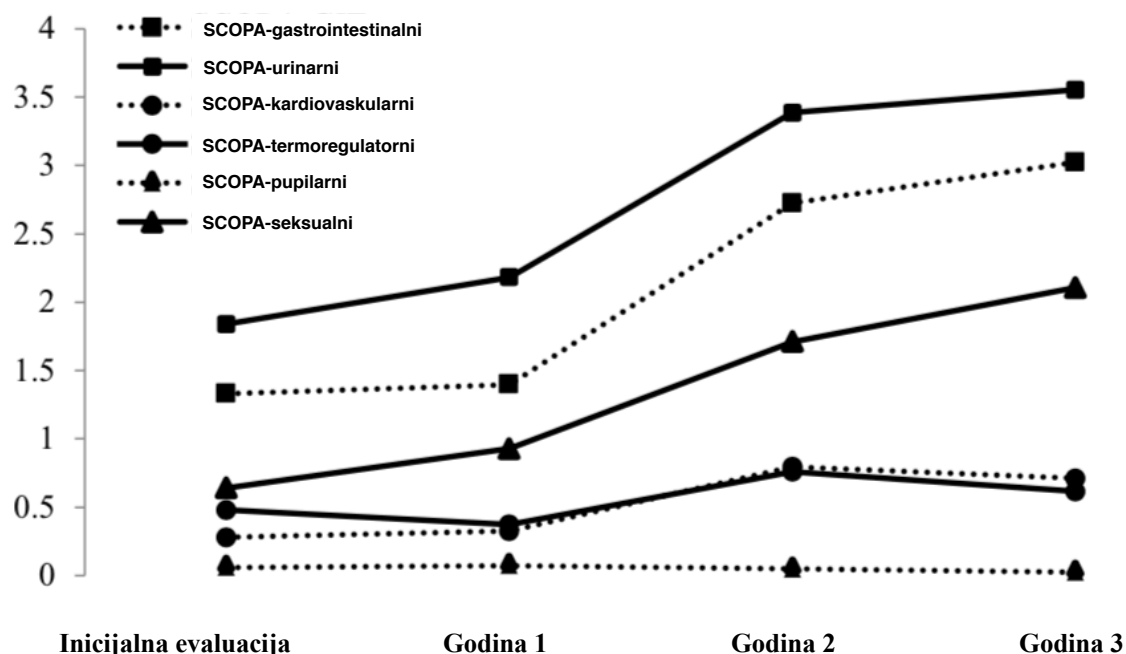


Slika 12. Promene u QUIP skoru, ekvivalentnoj dnevnoj dozi dopaminskih agonista i motornom skoru MDS-UPDRS skale tokom praćenja
Tamno sivo = PB-PKI; svetlo sivo = PB-bezPKI

Logističke regresione analize su sprovedene da bi se ispitaio uticaj starosti, pola, depresivnosti, anksioznosti, motornog UPDRS skora, ukupnog ACE-R skora i izloženosti dopaminskim agonistima na inicijalnoj poseti na prisustvo PKI na inicijalnoj poseti i pojavu PKI kao i različitih tipova PKI tokom prvih pet godina praćenja, sa izuzetkom ukupne doze levodopa koja je, umesto izloženosti dopaminskim agonistima, ispitana kao prediktor javljanja pundinga. Obzirom na mali broj pacijenata, regresione analize nisu sprovedene za patološko kockanje i kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije. Za pojavu PKI logistički regresioni model je bio značajan, $\chi^2(7)=17.863$, $p=0.013$. Modelom je objašnjeno 21.4% (Nagelkerke R^2) varijanse za pojavu PKI i tačno je klasifikovano 62.9% pacijenta. Pacijenti izloženi dopaminskim agonistima na inicijalnoj poseti imali su približno 5 puta veću verovatnoću da već imaju ili da razviju PKI tokom praćenja u odnosu na pacijente koji su bili lečeni dopaminskim agonistima (OR=4.92). Logistički regresioni model za pojavu kompulzivnog jedenja je bio značajan, $\chi^2(7)=22.702$, $p=0.002$. Modelom je objašnjeno 34.7% (Nagelkerke R^2) varijanse i tačno je klasifikovano 87.6% pacijenta. Pacijenti koji su bili izloženi dopaminskim agonistima na inicijalnoj poseti su imali 16 puta veću verovatnoću da već imaju ili da razviju kompulzivno jedenje tokom praćenja u odnosu na pacijente koji nisu bili izloženi dopaminskim agonistima (OR=16.32). Za pojavu pundinga logistički regresioni model je bio značajan, $\chi^2(7)=15.520$, $p=0.030$. Modelom je objašnjeno 28.1% (Nagelkerke R^2) varijanse i tačno je klasifikovano 88.6% pacijenta. Pacijenti koji su bili izloženi većim dozama levodope na inicijalnoj poseti su imali veću verovatnoću da već imaju ili da razviju punding tokom praćenja u odnosu na pacijente koji su bili lečeni manjim dozama levodope (OR=1.0). Mlađi uzrast je bio povezan sa većom verovatnoćom pojave pundinga (OR=0.879). Za pojavu hiperseksualnosti logistički regresioni model je bio značajan, $\chi^2(7)=14.355$, $p=0.045$. Modelom je objašnjeno 25.1% (Nagelkerke R^2) varijanse i tačno je klasifikovano 88.6% pacijenta. Muškarci su imali 14 puta veću verovatnoću da imaju na inicijalnoj poseti ili da razviju hiperseksualnost u odnosu na žene (OR=14.07). Logistički regresioni za pojavu kompulzivne kupovine model je bio značajan, $\chi^2(7)=28.190$, $p<0.001$. Modelom je objašnjeno 74.0% (Nagelkerke R^2) varijanse i tačno je klasifikovano 98.1% pacijenata. Pacijenti koji su bili depresivni su imali približno dva puta veću verovatnoću da imaju ili razviju kompulzivnu kupovinu u odnosu na one koji nisu imali simptome depresivnosti (OR=1.88). Mlađi uzrast je bio povezan sa većom verovatnoćom pojave kompulzivne kupovine (OR=0.718).

4.2.6. Ispitivanje napredovanja autonomne disfunkcije

Ukupno 98 (91.6%), 92 (86%) i 86 (80.3%) od 107 inicijano uključenih pacijenata sa PB bili su reevaluirani u prvoj, drugoj i trećoj godini, redom (svi pacijenti su bili na dopaminergičkoj terapiji), zbog smrti (1 pacijent) ili zbog toga što nisu bili dostupni ili su odbili dalje testiranje. Tokom tri godine kod pacijenata je došlo do progresije motornih simptoma ($p < 0.001$), imali su više vrednosti LEDD ($p < 0.001$), kao i više depresivnih simptoma ($p = 0.004$) i simptoma apatije ($p < 0.001$). MDS-UPDRS motorni skor se pogoršao za 43%, 11% i 18% tokom prve ($16.0 \pm 4.6 \rightarrow 22.9 \pm 8.3$), druge ($22.9 \pm 8.3 \rightarrow 25.5 \pm 9.9$) i treće godine praćenja ($25.5 \pm 9.9 \rightarrow 30.2 \pm 11.2$), redom. Nije verifikovan značajan kognitivni pad na ACE-R ($p = 0.159$) ili MMSE skalama ($p = 0.448$). Ukupna težina autonomne disfunkcije se pogoršala za 23%, 86% i 0.3% tokom prve ($4.16 \pm 5.0 \rightarrow 5.11 \pm 4.30$), druge ($5.11 \pm 4.30 \rightarrow 9.51 \pm 7.30$) i treće godine praćenja ($9.51 \pm 7.30 \rightarrow 9.54 \pm 7.20$), redom. Što se tiče domena SCOPA-AUT skale, došlo je do povećanja srednjih vrednosti skorova za urinarnu ($1.63 \pm 2.27 \rightarrow 3.55 \pm 3.22$, $p < 0.001$), gastrointestinalnu ($1.35 \pm 1.90 \rightarrow 3.02 \pm 2.67$, $p < 0.001$), kardiovaskularnu ($0.33 \pm 0.74 \rightarrow 0.71 \pm 1.07$, $p = 0.001$) i seksualnu disfunkciju ($0.87 \pm 1.35 \rightarrow 2.12 \pm 2.38$, $p = 0.008$), dok su skorovi za termoregulaciju ($0.42 \pm 0.94 \rightarrow 0.61 \pm 1.20$, $p = 0.081$) i pupilomotornu difunkciju ($0.005 \pm 0.35 \rightarrow 0.02 \pm 0.15$, $p = 0.528$) bili relativno stacionarni tokom trogodišnjeg praćenja (Slika 13).



Slika 13. Napredovanje autonomne disfunkcije po domenima kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB tokom trogodišnjeg praćenja

Svi pacijenti sa PB (100%) imali su skor ≥ 1 na SCOPA-AUT skali u trećoj godini praćenja. Urinarna i gastrointestinalna disfunkcija je bila prisutna kod 70 (81.4%) odnosno 68 (79.1%) pacijenata sa PB, redom, dok su seksualni (41 pacijent; 47.7%), kardiovaskularni (34 pacijenta; 39.5%), termoregulatorni (24 pacijenta; 27.9%) i pupilomotorni simptomi (4 pacijenata; 4.7%) bili ređe prisutni (Tabela 21). Učestalost pozitivnih odgovora na svim SCOPA-AUT pitanjima o gastrointestinalnoj disfunkciji, izuzev disfagije ($p=0.097$) se značajno povećala tokom praćenja. Slično tome, opservirana je veća učestalost nokturije ($p<0.001$), urgencije ($p<0.001$), povišene frekvencije ($p=0.017$) i inkontinencije mokrenja ($p=0.001$). Među simptomima kardiovaskularne autonomne disfunkcije, tokom vremena je opservirana samo veća učestalost vrtoglavice prilikom ustajanja ($p<0.001$). Veća učestalost hiperhidroze tokom noći ($p=0.023$) i nepodnošenje hladnoće ($p=0.020$) su takođe opservirane tokom tri godine praćenja. Povećana učestalost seksualne disfunkcije tokom vremena verifikovana je kod muškaraca (za problem sa erekcijom, $p=0.001$; za problem sa ejakulacijom, $p=0.002$), ali ne i kod žena (Tabela 26).

Kumulativni broj zahvaćenih domena ANS je porastao tokom vremena. Zahvaćenost više domena bila je prisutna kod 68 pacijenata sa PB (79.1%). Petnaest pacijenata sa PB (17.4%) je imalo oštećenje domena ANS, 25 pacijenata (29.1%) tri domena ANS, 22 pacijenta (25.6%) četiri domena ANS, a kod 5 pacijenata (5.8%) postojalo je oštećenje pet domena ANS. Jedan pacijent (1.2%) imao je rašireno oštećenje ANS koje je zahvatilo svih šest domena SCOPA-AUT u trećoj godini praćenja.

Psihijatrijski simptomi uključujući depresivnost [$F(1,80)=12.170$, $p=0.001$], anksioznost [$F(1,80)=6.271$, $p=0.014$] i apatiju [$F(1,80)=5.562$, $p=0.021$] bili su značajno povezani sa ukupnim SCOPA-AUT skorom tokom vremena. Starost i starost na početku bolesti su bili značajni prediktori gastrointestinalne [$F(1,81)=5.783$, $p=0.018$ i $F(1,81)=7.380$, $p=0.008$, redom], urinarne [$F(1,81)=15.800$, $p<0.001$ i $F(1,81)=20.365$, $p<0.001$ redom] i seksualne disfunkcije [$F(1,81)=13.889$, $p=0.001$ i $F(1,81)=10.214$, $p=0.004$ redom].

Depresivnost i anksioznost su bile u vezi sa urinarnim [$F(1,81)=11.847$ $p=0.001$ i $F(1,81)=5.095$, $p=0.027$ redom] i gastrointestinalnim problemima [$F(1,81)=7.206$, $p=0.009$ i $F(1,81)=6.868$, $p=0.010$ redom], dok je apatija bila prediktor samo gastrointestinalne disfunkcije [$F(1,81)=4.424$, $p=0.039$]. Više doze dopaminergičkih lekova [$F(1,81)=5.773$, $p=0.019$], apatija [$F(1,81)=10.471$, $p=0.002$] i ukupni ACE-R skor [$F(1,81)=19.178$, $p<0.001$] bili su značajni prediktori simptoma kardiovaskularne disautonomije tri godine nakon postavljanje dijagnoze PB.

Tabela 26. Učestalost simptoma autonomne disfunkcije kod pacijenata sa PB tokom trogodišnjeg praćenja

	PD-godina 1	PD-godina 2	PD-godina 3	P vrednost (promena tokom vremena)
Broj pacijenata	98	92	86	-
Kardiovaskularna disfunkcija	22 (22.4%)	35 (38.0%)	34 (39.5%)	0.002
Vrtoglavica pri ustajanju	19 (19.4%)	35 (38.0%)	30 (34.9%)	<0.001
Vrtoglavica pri dužem stajanju	11 (11.2%)	17 (18.5%)	13 (15.1%)	0.231
Sinkopa	2 (2%)	2 (2.2%)	3 (3.5%)	0.284
Gastrointestinalna disfunkcija	55 (56.1%)	64 (69.6%)	68 (79.1%)	<0.001
Gutanje/zagrcnjavanje	16 (16.3%)	21 (22.8%)	21 (24.4%)	0.006
Sijaloreja	23 (23.5%)	31 (33.7%)	35 (40.7%)	<0.001
Disfagija	12 (12.2%)	17 (18.5%)	15 (17.4%)	0.097
Rana sitost	2 (2.1%)	12 (13%)	12 (14%)	0.003
Opstipacija	29 (29.6%)	45 (48.9%)	47 (54.7%)	<0.001
Naprezanje za stolicu	25 (25.5%)	45 (48.9%)	42 (48.8%)	<0.001
Fekalna inkontinencija	0	5 (5.4%)	5 (5.8%)	0.047
Urinarna disfunkcija	64 (65.3%)	68 (73.9%)	70 (81.4%)	<0.001
Urgencija	17 (17.3%)	34 (37%)	44 (51.2%)	<0.001
Urinarna inkontinencija	4 (4.1%)	11 (12%)	13 (15.1%)	0.001
Nepotpuno pražnjenje	22 (22.4%)	22 (23.9%)	23 (26.7%)	0.197
Slab mlaz urina	12 (12.2%)	15 (16.3%)	15 (17.4%)	0.367
Učestalost mokrenja	34 (34.7%)	39 (42.4%)	38 (44.2%)	0.017
Nokturija	51 (52.0%)	62 (67.4%)	64 (74.4%)	<0.001
Termoregulatorna disfunkcija	17 (17.3%)	28 (30.4%)	24 (27.9%)	0.120
Hiperhidroza tokom dana	9 (9.2%)	17 (18.5%)	15 (17.4%)	0.105
Hiperhidroza tokom noći	7 (7.1%)	16 (17.4%)	9 (10.5%)	0.023
Intolerancija hladnoće	5 (5.1%)	6 (6.5%)	14 (16.3%)	0.020
Intolerancija toplote	7 (7.1%)	5 (5.4%)	10 (11.6%)	0.449
Seksualna disfunkcija*	27 (27.8%)	40 (45%)	41 (47.7%)	0.443
Eretilna disfunkcija	20 (38.5%)	27 (56.3%)	28 (58.3%)	0.001
Problem ejakulacije	15 (28.8%)	25 (52.1%)	24 (50%)	0.002

Lubrikacija vagine	6 (13.3%)	13 (31.7%)	13 (34.2%)	0.300
Problem orgazma	5 (11.1%)	13 (31.7%)	13 (34.2%)	0.183
Pupilomotorna disfunkcija	2 (2%)	5 (5.4%)	4 (4.7%)	0.934
Hipersenzitivnost na svetlost	2 (2%)	5 (5.4%)	4 (4.7%)	0.934
Ukupna autonomna disfunkcija	84 (85.7%)	84 (91.3%)	86 (100%)	0.001

Vrednosti su prikazane kao broj ispitanika sa skorom ≥ 1 na pitanju ili u domenu sa % u zagradi; *Na pitanja o seksualnoj disfunkciji odgovorilo je 52, 48 i 48 muškaraca obolelih od PB u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom i 45, 41 i 38 žena obolelih od PB u prvoj, drugoj i trećoj godini praćenja, redom

4.2.7. Ispitivanje napredovanja kliničkih karakteristika pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su heterozigotni nosioci *GBA* mutacije

U prospektivnom delu istraživanja o napredovanju kliničkih simptoma kod pacijenata sa PB koji su bili heterozigotni nosioci *GBA* mutacije u odnosu na pacijente sa PB koji nisu nosioci ove mutacije učestvovalo je 9 PB-*GBA* pacijenata i 24 PB-bez*GBA* pacijenta. Tokom tri godine praćenja pacijenti sa PB koji su bili nosioci *GBA* mutacije su u odnosu na pacijente bez *GBA* mutacije u ispitivanim vremenskim intervalima zahtevali veće doze levodope ($p < 0.001$) i imali lošije globalno kognitivno funkcionisanje prema MMSE ($p = 0.08$) i ACE-R skalama ($p = 0.01$), a grupe se nisu razlikovale prema motornom skorom MDS-UPDRS ($p = 0.34$), stadijumu bolesti prema Hoehn i Yahr ($p = 0.77$) i skorovima na skalama depresivnosti (HDRS, $p = 0.16$), anksioznosti (HARS, $p = 0.39$) i apatije ($p = 0.54$).

Pacijenti sa PB-*GBA* su pokazali lošija postignuća u ispitivanim vremenskim intervalima u odnosu na pacijente sa PB-bez*GBA* na većini neuropsiholoških testova kao što su test ređanja cifara unapred ($p = 0.001$, domen pažnje), RAVLT - odloženo prisećanje ($p = 0.04$) i rekognicija ($p = 0.02$), subtest ACR-R za fluentnost ($p = 0.004$), test kategorijalne fluentnosti ($p = 0.02$), test nizova brojeva - vizuelni test ($p = 0.001$), Stroop test - skor interferencije ($p = 0.05$), oba testa iz jezičkog domena uključujući subtest ACE-R za jezik ($p = 0.01$) i Bostonski test konfrontacionog imenovnja ($p = 0.01$) i Huperov test vizuelne organizacije ($p = 0.002$). Grupe pacijenata sa PB-*GBA* i PB-bez*GBA* se tokom vremena nisu razlikovale prema postignućima na sledećim neuropsihološkim testovima: subtest ACE-R za pažnju ($p = 0.23$), subtest ACE-R za pamćenje ($p = 0.37$), test fonemske fluentnosti ($p = 0.61$) i subtest ACE-R za vizuoprostorne sposobnosti ($p = 0.21$).

4.3. Ispitivanje kvaliteta života u inicijalnom motornom stadijumu Parkinsonove bolesti

U delu istraživanja koje se odnosilo na kvalitet života pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB učestvovalo je 107 pacijenata sa PB u ranom stadijumu bolesti, dok je kontrolnu grupu činilo 75 pacijenata sa PB u uznapredovaloj fazi i 79 ZK. Pacijenti u ranoj fazi PB su imali niži PDQ-39ZI skor u poređenju sa pacijentima u uznapredovaloj fazi PB (13.9 ± 12.6 vs. 33.5 ± 16.9 , $p < 0.001$) i viši PDQ-39ZI skor u poređenju sa ZK (13.9 ± 12.6 vs. 0.5 ± 1.3 , $p < 0.001$). Za sve dimenzije PDQ-39 PB pacijenti u ranoj fazi su imali niže skorove u odnosu na pacijente u odmakloj fazi bolesti (pokretljivost: 11.9 ± 15.2 vs. 42.3 ± 25.2 , $p < 0.001$; dnevne aktivnosti: 12.8 ± 14.9 vs. 46.1 ± 27.5 , $p < 0.001$; emocionalno blagostanje: 20.1 ± 19.2 vs. 35.9 ± 21.6 , $p < 0.001$; stigma: 15.5 ± 21.3 vs. 25.3 ± 26.9 , $p = 0.003$; socijalna podrška: 10.4 ± 19.4 vs. 20.6 ± 21.3 , $p < 0.001$; kognitivne sposobnosti: 15.4 ± 15.1 vs. 29.8 ± 19.7 , $p < 0.001$; komunikacija: 6.9 ± 11.4 vs. 22.4 ± 20.1 , $p < 0.001$; bol: 18.6 ± 20.8 vs. 45.3 ± 26.3 , $p < 0.001$) i više skorove u poređenju sa ZK (pokretljivost: 11.9 ± 15.2 vs. 0.2 ± 1.1 , $p < 0.001$; dnevne aktivnosti: 12.8 ± 14.9 vs. 0 , $p < 0.001$; emocionalno blagostanje: 20.1 ± 19.2 vs. 1.2 ± 3.6 , $p < 0.001$; stigma: 15.5 ± 21.3 vs. 0 , $p < 0.001$; socijalna podrška: 10.4 ± 19.4 vs. 0.5 ± 3.1 , $p < 0.001$; kognitivne sposobnosti: 15.4 ± 15.1 vs. 1.0 ± 3.4 , komunikacija: 6.9 ± 11.4 vs. 0 , $p = 0.001$; bol: 18.6 ± 20.8 vs. 0.8 ± 3.9 , $p < 0.001$). Pacijenti u ranoj fazi PB imali su niže srednje vrednosti skorova na svim PDQ-39 pitanjima u poređenju sa pacijentima u uznapredovaloj PB izuzev na pitanjima o potrebi da se PB sakrije od drugih ljudi ($p = 0.471$), a više srednje vrednosti skorova u poređenju sa ZK na svim pitanjima izuzev onih koja se odnose na poteškoće pri hodanju dužem od 100 metara ($p = 0.293$), potrebu za pratnjom pri izlasku iz kuće ($p = 0.523$), poteškoće u održavanju higijene ($p = 0.121$) i osećaj da ih ljudi ignorišu ($p = 0.451$).

PDQ-39ZI skor se kod žena i muškaraca sa ranom PB nije razlikovao (žene 14.7 ± 13.0 vs. muškarci 13.3 ± 12.3 , $p=0.553$), ali je razlika između polova nađena u uznapredovaloj PB (žena 41.2 ± 17.5 vs. muškarci 29.6 ± 15.4 , $p=0.004$). Žene su u uznapredovaloj PB imale više skorove u odnosu na muškarce u domenima pokretljivosti ($p=0.001$), emocionalnog stanja ($p=0.001$), kognitivnih sposobnosti ($p<0.001$) i bola ($p=0.012$). Između pacijenata koji nisu bili na dopaminergičkoj terapiji (34, 31.8%) i lečenih pacijenata u ranoj fazi PB nije bilo razlike u ukupnom PDQ-39ZI skoru ($p=0.531$).

Povezanost između kliničkih varijabli i PDQ-39ZI skora se razlikovala između rane i uznapredovale PB. U ranoj fazi bolesti, godine formalnog obrazovanja ($\rho=-0.296$, $p=0.002$), MDS-UPDRS motorni skor ($\rho=0.212$, $p=0.028$), Hoehn i Yahr skor ($\rho=0.240$, $p=0.013$), NMSQuest skor za gastrointestinalnu ($\rho=0.433$, $p<0.001$), urinarnu ($\rho=0.297$, $p=0.002$), seksualnu ($\rho=0.302$, $p=0.002$), i disfunkciju kardiovaskularnog sistema ($\rho=0.303$, $p=0.002$), apatiju/pažnju/pamćenje ($\rho=0.508$, $p<0.001$), halucinacije/iluzije ($\rho=0.334$, $p<0.001$), depresiju/anksioznost ($\rho=0.504$, $p<0.001$), spavanje ($\rho=0.331$, $p=0.001$) i ostale simptome ($\rho=0.501$, $p<0.001$), ali ne i starost ($p=0.703$), starost na početku bolesti ($p=0.532$), trajanje bolesti ($p=0.874$), MDS-UPDRS skor motornih komplikacija ($p=0.797$) i LEDD ($p=0.939$) su bili su značajno povezani sa PDQ-39ZI skorom. U uznapredovaloj PB, značajna povezanost pokazana je između PDQ-39ZI skora i godina formalnog obrazovanja ($\rho=-0.385$, $p=0.001$), MDS-UPDRS motornog skora ($\rho=0.484$, $p<0.001$), MDS-UPDRS skora motornih komplikacija ($\rho=0.422$, $p<0.001$), Hoehn i Yahr skora ($\rho=0.417$, $p<0.001$), LEDD ($\rho=0.254$, $p=0.028$), NMSQuest pitanja o gastrointestinalnoj disfunkciji ($\rho=0.467$, $p<0.001$), urinarnim simptomima ($\rho=0.339$, $p=0.003$), seksualnoj ($\rho=0.291$, $p=0.011$), i kardiovaskularnoj disfunkciji ($\rho=0.466$, $p<0.001$), apatiji/pažnji/pamćenju ($\rho=0.331$, $p=0.004$), halucinacijama/iluzijama ($\rho=0.314$, $p=0.006$), depresiji/anksioznosti ($\rho=0.550$, $p<0.001$), spavanju ($\rho=0.582$, $p<0.001$) i ostalim simptomima ($\rho=0.352$, $p=0.002$), ali ne i starosti ($p=0.779$), starosti na početku bolesti ($p=0.351$) i trajanja bolesti ($p=0.097$).

Linearne regresione analize su pokazale da su NMSQuest subskorovi za depresiju i anksioznost bili značajni prediktori višeg PDQ-39ZI skora kako u ranoj fazi ($\beta= 0.260$, 95% CI: 1.529-6.620, $p=0.002$) tako i u uznapredovaloj PB ($\beta= 0.263$, 95% CI: 1.531-9.092, $p=0.007$). NMSQuest subskorovi za ostale simptome ($\beta=0.295$, 95% CI: 1.875-6.297, $p<0.001$) bili su prediktori lošijeg Qol u ranoj, a problem sa spavanjem ($\beta=0.342$, 95% CI: 2.010-7.252, $p=0.001$) u uznapredovaloj fazi PB.

4.4. Ispitivanje kortiko-strijato-talamičkih veza pomoću fMR u inicijalnom motornom stadijumu Parkinsonove bolesti

U deo istraživanja o neuroimidžingu je uključeno 69 pacijenata sa PB u inicijalnom motornom stadijumu i 27 ZK. Ukupno 45 pacijenata je imalo desnostrani hemiparkinsonizam. Pacijenti sa PB i ZK se nisu razlikovali prema godinama, polu obrazovanju i volumenu lezija bele mase (Tabela 27). Dvadeset pet pacijenata nije bilo lečeno dopaminergičkom terapijom, a 44 pacijenta su dobijala dopaminergičke lekove. Među lečenim pacijentima, 16 pacijenata je dobijalo samo levodopu, 12 pacijenata je dobijalo samo dopaminske agoniste, a 16 pacijenata je lečeno kombinovanom terapijom. Pacijenti sa PB su u odnosu na ZK imali niži MMSE skor i viši HDRS skor. Nelečeni pacijenti su bili mlađi u odnosu na lečene pacijente ($p=0.03$), a grupe se nisu razlikovale prema motornim simptomima i zapremini lezija bele mase. Nisu nađene lezije sive (VBM) i bele mase (TBSS) kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB u odnosu na ZK (Tabela 27).

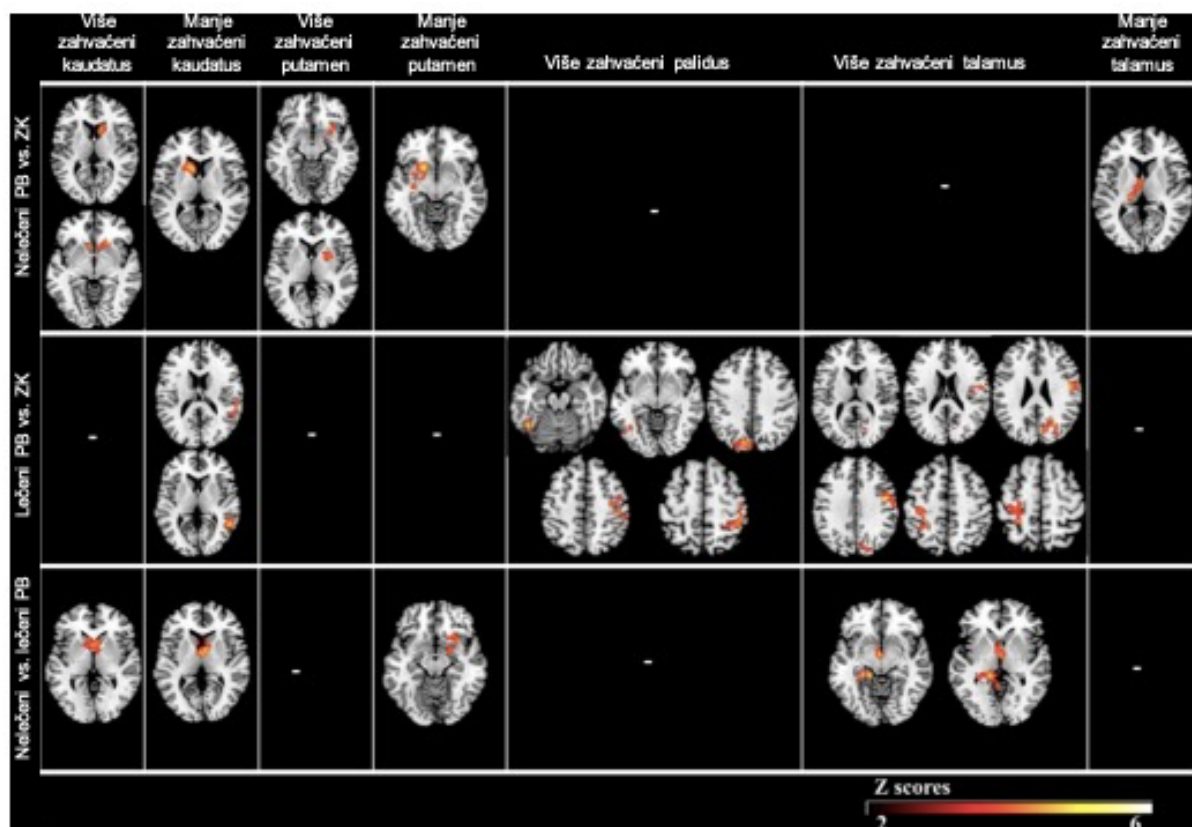
Nelečeni pacijenti sa PB su u odnosu na ZK pokazali specifični obrazac povišene funkcionalne povezanosti (Slika 14). Povišena funkcionalna povezanost je nađena između više i manje zahvaćenog kaudatusa i između više i manje zahvaćenog putamena. Više zahvaćeni putamen je pokazivao povišenu funkcionalnu povezanost sa kontralateralnom insulom. Manje zahvaćeni talamus je pokazao povišenu funkcionalnu povezanost sa više zahvaćenim talamusom.

Tabela 27. Demografski, klinički i podaci konvencionalne MR pacijenata sa PB koji nisu lečeni dopaminergičkom terapijom, pacijenata sa PB koji su lečeni dopaminergičkom terapijom i ZK

	PB	Nelečeni PB	Lečeni PB	ZK
Broj ispitanika	69	25	44	27
Muškarci: žene	37/32	15/10	22/22	15/12
Starost u vreme MR (godine)*	61 ± 9	57 ± 9 ^a	62 ± 7	58 ± 11
Obrazovanje (godine)*	13 ± 3	13 ± 2	13 ± 3	14 ± 2
Starost na početku bolesti (godine)*	58 ± 12	56 ± 8	60 ± 9	-
Trajanje bolesti (godine)*	1.7 ± 1.6	1.4 ± 1.1	2.0 ± 1.4	-
Tremor-dominantna/akinetsko-rigidna forma	44/25	17/8	27/17	-
Hoehn i Yahr stadijum*	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	-
UPDRS motorni skor*	16.0 ± 4.5	16.9 ± 4.9	15.4 ± 4.1	-
UPDRS motorni skor kod pacijenata sa L-hemiparkinsonizmom*	16.3 ± 4.1	15.4 ± 4.9	16.8 ± 3.6	-
UPDRS motorni skor kod pacijenata sa D-hemiparkinsonizmom*	15.8 ± 4.8	17.7 ± 5.1	14.7 ± 4.3	-
Tremorski skor*	1.8 ± 1.6	2.6 ± 1.6	1.4 ± 1.4	-
Tremorski subskor kod pacijenata sa L-hemiparkinsonizmom*	1.8 ± 1.5	2.5 ± 1.6	1.4 ± 1.2	-
Tremorski subskor kod pacijenata sa D-hemiparkinsonizmom*	1.8 ± 1.6	2.7 ± 1.6	1.4 ± 1.5	-
Skor bradikinezije*	1.07 ± 0.63	1.04 ± 0.61	1.09 ± 0.64	-
Skor bradikinezije kod pacijenata sa L-hemiparkinsonizmom*	1.08 ± 0.65	0.77 ± 0.44	1.26 ± 0.77	-
Skor bradikinezije kod pacijenata sa D-hemiparkinsonizmom*	1.06 ± 0.61	1.18 ± 0.65	1.0 ± 0.59	-
MMSE*	28.2 ± 3.7 ^b	28.8 ± 1.2 ^b	27.8 ± 4.4 ^b	29.7 ± 0.7
HDRS*	6.0 ± 5.9 ^b	5.7 ± 6.9 ^b	6.1 ± 5.2 ^b	2.3 ± 3.9
LEDD (mg) *	349 ± 163	-	349 ± 163	-
Volumen lezija bele mase (ml)*	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.8	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4

*Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; tremorski skor = zbir pitanja 20 i 21 u motornom delu UPDRS skale; skor bradikinezije = skor na pitanju 31 u motornom delu UPDRS skale; a) p<0.05 vs. lečeni pacijenti sa PB; b) p<0.05 vs. ZK

PB = Parkinsonova bolest; ZK = zdrava kontrola; LEDD = ; DA-LEDD = ekvivalentna dnevna doza dopaminskih agonista; MDS-UPDRS= Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete; HDRS = Hamilton-ova skala depresivnosti; HARS = Hamilton-ova skala anksioznosti; MMSE = Mini mental test; mg = miligram; ml = mililitar; L = levo; D = desno; MR = magnetna rezonancija



Slika 14. Regioni mozga koji su imali značajno povišenu funkcionalnu povezanost kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB u odnosu na ZK i kod nelečenih u odnosu na lečene pacijete sa PB. Rezultati su prikazani u aksijalnim sekcijama standardne mape Montrealskog neurološkog instituta (leva strana je više zahvaćena strana) za $p < 0.05$, korigovano za multipla poređenja

Nelečeni pacijenti sa PB su pored povišene funkcionalne povezanosti pokazivali i sniženu funkcionalnu između određenih regiona, najpre između bazalnih ganglija i korteksa (Slika 15). Pokazana je smanjena povezanost između više zahvaćenog kaudatusa i ipsilateralnog prefrontalnog (uključujući gornji, srednji i donji frontalni girus), frontomedijalnog i donjeg frontalnog orbitalnog korteksa, kao i između više zahvaćenog talamusa i ipsilateralnog prefrontalnog korteksa (srednji i donji frontalni girus), ipsilateralne insule i kontralateralnog cereberuma. Nije nađena razlika u povezanosti globusa palidusa između nelečenih pacijenata sa PB i ZK.

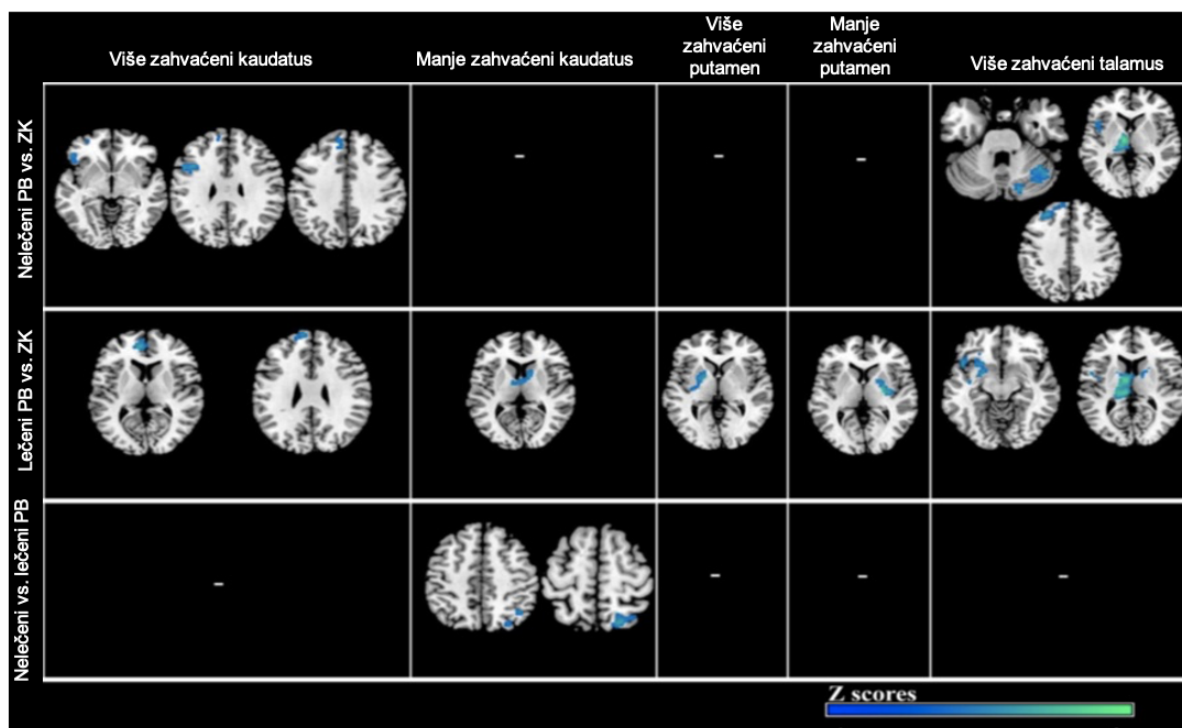
Lečeni pacijenti sa PB su u odnosu na ZK imali povišenu funkcionalnu povezanost između manje zahvaćenog kaudatusa i više zahvaćenog palidusa i talamusa (Slika 14). Manje zahvaćeni kaudatus je imao povišenu funkcionalnu povezanost sa gornjim i srednjim temporalnim girusom. Više zahvaćeni palidus je pokazao obrazac povišene funkcionalne povezanosti sa ipsilateralnim okcipitalnim (kuneus, gornji, srednji i donji okcipitalni girus) i temporalnim (srednji i donji temporalni girus, fuziformni girus) korteksom, i sa kontralateralnim precentralnim i postcentralnim girusom, gornjim i donjim parijetalnim lobusom i supramarginalnim girusom. Više zahvaćeni talamus je pokazivao smanjenu funkcionalnu povezanost sa oba precentralna i postcentralna girusa, ipsilateralnim donjim parijetalnim lobusom i kontralateralnim rolandičkim operkulumom, prekuneusom i okcipitalnim korteksom (kalkarinalni korteks, kuneus i gornji okcipitalni girus).

U poređenju sa ZK, lečeni pacijenti sa PB su imali smanjenu funkcionalnu povezanost obostrano kaudatusa, obostrano putamena i više zahvaćenog talamusa (Slika 15). Više zahvaćeni kaudatus je imao sniženu funkcionalnu povezanost sa ipsilateralnim prednjim

cingularnim korteksom i gornjim frontalnim girusom, dok je manje zahvaćeni kaudatus pokazao sniženu povezanost sa oba talamusa. Oba putamena su pokazala sniženu povezanost sa ipsilateralnim globusom palidusom. Više zahvaćeni talamus je imao smanjenu povezanost sa ipsilateralnom insulom. Nije nađena razlika u funkcionalnoj povezanosti između manje zahvaćenog globusa palidusa i talamusa između lečenih pacijenata sa PB i ZK.

U poređenju sam lečenim pacijentima sa PB, nelečeni pacijenti su pokazali sniženu međusobnu funkcionalnu povezanost oba kaudatusa i više zahvaćenog kaudatusa sa oba talamusa (Slika 14). Suprotno tome, nelečeni pacijenti su u odnosu na lečene pacijente imali povišenu funkcionalnu povezanost manje zahvaćenog putamena sa ipsilateralnom insulom i amigdalom i više zahvaćenog talamusa sa kontralateralnim talamusom i ipsilateralnim cerebelumom, hipokampusom i moždanim stablom (Slika 14).

Jedini regioni sa sniženom funkcionalnom povezanošću kod nelečenih u odnosu na lečene pacijente sa PB su bili između manje zahvaćenog kaudatusa i ipsilateralnog gornjeg parijetalnog lobusa, angularnog girusa i gornjeg okcipitalnog girusa (Slika 15). Nisu nađene razlike u funkcionalnoj povezanosti više zahvaćenog putamena, oba globusa palidusa i manje zahvaćenog talamusa između lečenih i nelečenih pacijenata sa PB.



Slika 15. Regioni mozga koji su imali značajno sniženu funkcionalnu povezanost kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB u odnosu na ZK i kod nelečenih u odnosu na lečene pacijete sa PB. Rezultati su prikazani u aksijalnim sekcijama standardne mape Montrealskog neurološkog instituta (leva strana je više zahvaćena strana) za $p < 0.05$, korigovano za multipla poređenja

Kod lečenih i kod nelečenih pacijenata sa PB korišćenjem modela sa mešovitim efektima pokazana je korelacija između nekoliko moždanih regiona i motornog skora UPDRS skale. Pacijenti sa PB sa težim motornim simptomima imali su povišenu funkcionalnu povezanost između strijatuma i talamusa i temporalnih, parijetalnih, okcipitalnih i cerebelarnih regiona (Slika 17 i Tabela 28). Kod lečenih pacijenata sa PB nađena je negativna korelacija (povišena funkcionalna povezanost, niži UPDRS motorni skor) između motorne onesposobljenosti i funkcionalne povezanosti manje zahvaćenog putamena sa ipsilateralnim temporalnim i insularnim regionima. Kod lečenih pacijenata sa PB više doze dopaminergičkih lekova su bile povezane sa povišenom funkcionalnom povezanošću strijatuma i talamusa unutar sensorimotorne mreže obostrano i sa sniženom funkcionalnom povezanošću temporalnih, parijetalnih i okcipitalnih regiona.

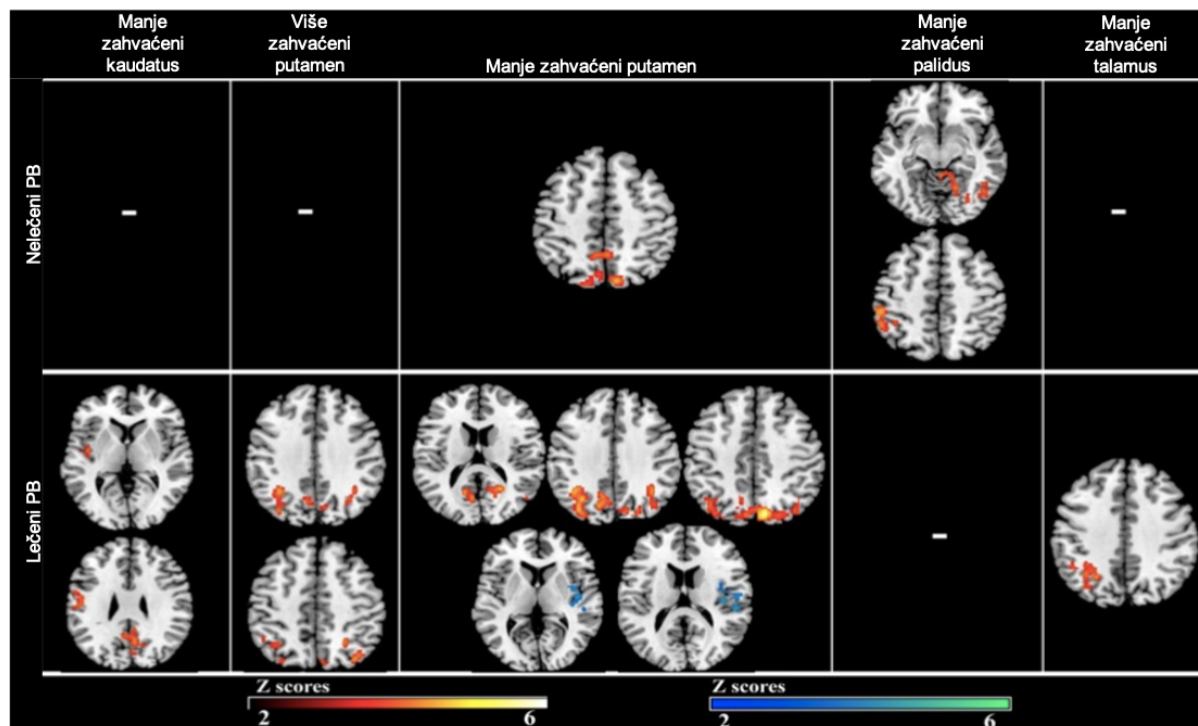
Tabela 28. Povezanost između UPDRS motornog skora i funkcionalne povezanosti kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB

		Anatomski regioni	Koordinate	Z skor
Nelečeni PB				
Manje zahvaćeni palidus	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni donji temporalni girus	48, -62, -4	3.65
			50, -54, -6	3.40
		Manje zahvaćeni fuziformni girus	28, -74, -12	4.02
		Manje zahvaćeni lingvalni girus	18, -60, -10	3.48
		Manje zahvaćeni donji okcipitalni girus	40, -74, -4	3.34
		Manje zahvaćeni cerebelum	18, -68, -14	3.40
		Više zahvaćeni donji parijetalni lobul	-52, -32, 50	3.78
			-52, -36, 52	3.74
			-34, -46, 40	3.74
			-52, -44, 50	3.40
			-38, -46, 50	3.08
		-58, -38, 44	2.89	
Manje zahvaćeni putamen	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni prekuneus	10, -76, 50	3.86
			4, -52, 50	3.26
			6, -68, 56	3.11
		Više zahvaćeni prekuneus	-6, -52, 52	3.19
		Više zahvaćeni kuneus	-6, -82, 40	3.30
		Više zahvaćeni gornji okcipitalni girus	-16, -82, 48	3.09
Lečeni PB				
Manje zahvaćeni kaudatus	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni prekuneus	6, -60, 28	3.34
			6, -64, 28	3.32
			6, -48, 26	3.01
		Manje zahvaćeni kuneus	6, -76, 30	3.12
			10, -78, 36	3.08
		Više zahvaćeni precentralni girus	-52, -6, 34	3.56
		Više zahvaćeni postcentralni girus	-52, -16, 24	4.13
			-56, -12, 16	3.46
		-42, -4, 0	3.75	

			-42, -8, 2	3.54
			-38, -10, 10	3.15
		Više zahvaćeni prekuneus	-4, -56, 30	3.27
Više zahvaćeni putamen	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni angularni girus	34, -62, 32	3.54
			26, -56, 44	3.37
			38, -56, 38	3.09
			30, -48, 40	2.58
		Manje zahvaćeni prekuneus	8, -74, 42	3.37
		Više zahvaćeni kuneus	10, -72, 34	2.67
		Manje zahvaćeni gornji okcipitalni girus	34, -72, 48	3.62
		Više zahvaćeni gornji parijetalni lobul	-34, -62, 62	3.65
			-38, -60, 60	3.69
			-30, -68, 60	3.56
		Više zahvaćeni donji parijetalni lobul	-32, -56, 38	4.02
			-32, -58, 42	3.90
		Više zahvaćeni prekuneus	-10, -64, 32	3.25
		Više zahvaćeni gornji okcipitalni girus	-14, -72, 24	3.60
		Više zahvaćeni srednji okcipitalni girus	-34, -76, 34	3.27
		Više zahvaćeni kuneus	-6, -66, 26	2.97
			-2, -76, 28	2.64
Manje zahvaćeni putamen	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni prekuneus	10, -76, 44	5.56
		Manje zahvaćeni angularni girus	36, -74, 48	4.42
		Manje zahvaćeni kalkarinalni korteks	24, -58, 16	3.86
		Manje zahvaćeni lingvalni girus	10, -52, 0	3.68
		Više zahvaćeni prekuneus	-12, -58, 40	4.18
		Više zahvaćeni angularni girus	-34, -52, 34	4.0
		Više zahvaćeni kalkarinalni korteks	-12, -60, 12	4.46
		Više zahvaćeni srednji okcipitalni girus	-32, -78, 26	4.11
			-30, -64, 34	4.07
			-34, -76, 38	3.86
			-32, -76, 32	3.81

			-38, -74, 22	3.16	
	Negativne korelacije	Manje zahvaćeni gornji temporalni girus	54, -28, 18	4.02	
			40, -20, 16	3.96	
			44, -14, 4	3.86	
			40, -20, 8	3.61	
			Manje zahvaćeni rolandički operkulum (temporalni deo)	56, -14, 16	3.27
			Manje zahvaćena insula	40, -2, 6	3.20
Manje zahvaćeni talamus	Pozitivne korelacije	Manje zahvaćeni donji parijetalni lobul	-44, -38, 52	3.70	
			-32, -72, 48	3.62	
			-44, -52, 46	3.37	
			38, -62, 52	3.35	
			Više zahvaćeni angularni girus	-34, -58, 38	3.27
			Više zahvaćeni srednji okcipitalni girus	-24, -60, 40	3.71

PB = Parkinsonova bolest



Slika 16. Regioni funkcionalne povezanosti koji pokazuju pozitivnu (crvena do žuta) i negativnu (plava do zelena) korelaciju sa motornim skorovima UPDRS kod lečenih i nelečenih pacijenata sa PB. Rezultati su prikazani u aksijalnim sekcijama standardne mape Montrealskog neurološkog instituta (leva strana je više zahvaćena strana) za $p < 0.05$, korigovano za multipla poređenja

5. DISKUSIJA

U našoj prospektivnoj studiji pokazana je progresija motornih simptoma u ranom stadijumu PB tokom tri godine praćenja. Pokazano je smanjenje učestalosti tremor dominantne forme (63.6% → 28%), a povećanje učestalosti nedeterminisane (1.9% → 11.2%) i PIGD forme tokom trogodišnjeg praćenja (34.6% → 40.2%). Prediktor konverzije iz tremor dominantne u PIGD formu je bilo prisustvo depresivnosti na inicijalnoj evaluaciji. Prvi simptomi PB su se javili na ruci kod 80.4% pacijenata u našoj kohorti, što je procenat identičan procenatu javljanja prvog simptoma na ruci/šaci u PPMI kohorti.¹⁷⁷ U ovu prospektivnu dvogodišnju studiju su uključeni novodijagnostikovani pacijenti sa srednjim trajanjem bolesti od 4.8 meseci kod kojih je ocena inicijalnih simptoma vršena na osnovu procene pacijenta, procene ispitivača, skorova na MDS-UPDRS skali ali i kvantitativno pomoću kinematografskih merenja.¹⁷⁷ Autori ovog istraživanja sugerišu da inicijalna zahvaćenost šake u PB nastaje zbog kompleksnosti njenih pokreta koji zahtevaju više dopaminergičkih projekcija u odnosu na stopalo/nogu, čineći ovaj region posebno vulnerabilnim pri oštećenju dopaminergičkih nervnih završetaka u strijatumu.¹⁷⁷ Somatotopska organizacija *pars compacta* SN je razmatrana, ali za sada ne postoje dokazi da ovakva topografska distribucija postoji. Ukupno 48% pacijenata u našem istraživanju je imalo izolovan tremor kao inicijalnu manifestaciju bolesti, dok se tremor kod značajnog broja pacijenata javljao udruženo sa drugim simptomima, što je u skladu sa nalazima klasičnih studija prema kojima je tremor na ruci bio prvi simptom kod 70% pacijenata sa PB.⁴²

Motorne fluktuacije su bile izuzetno retke na inicijalnoj poseti (prisutne kod 3.7% pacijenata), ali je tokom praćenja došlo do značajnog povećanja učestalosti *off* epizoda (kod 28.2% pacijenata u trećoj godini praćenja). Trajanje motornih fluktuacija se u našem istraživanju značajno produžavalo tokom praćenja; na inicijalnoj evaluaciji pacijenti nisu imali *off* periode u ukupnom trajanju dužem od četvrtine dana, dok su *off* periodi u trajanju od četvrtine do jedne polovine dana bili prisutni kod 3.5% pacijenata u trećoj godini praćenja. Diskinezije su u našoj kohorti bile odsutne na inicijalnoj evaluaciji ali su se javile kod 5.9% pacijenata u trećoj godini. Motorne komplikacije nisu uticale na svakodnevno funkcionisanje u ranoj fazi PB. Podaci dobijeni iz drugih istraživanja ukazuju da unutar prvih pet godina od započinjanja dopaminergičke terapije 21% pacijenata razvije fluktuacije motornog odgovora a 12% pacijenata levodopom indukovane diskinezije, a procenti se značajno povećavaju sa dužinom trajanja bolesti i terapije.¹⁷⁸ Dok se kod pacijenata u stadijumu 1 i 2 prema Hoehn i Yahr⁴² uglavnom ne javljaju komplikacije dopaminergičke terapije, u stadijumu 2 i 2.5 čak 40% pacijenata ima motorne fluktuacije a 29% pacijenata diskinezije.¹⁷⁸ Na pojavu motornih fluktuacija i diskinezija utiče terapija ali i osobenosti pacijenta i same bolesti. Najznačajniji prediktori motornih fluktuacija i diskinezija su inicijalni dobar odgovor i viša doza levodope, mlađe doba na početku bolesti i teži NMS, među kojima se kao najvažniji izdvajaju depresivnost i anksioznost.¹⁷⁹

Pacijenti koji su bili nelečni u trenutku uključivanja u istraživanje su u trećoj godini praćenja imali teže motorne simptome od pacijenata koji su inicijalno bili lečeni, što može biti posledica manjih doza dopaminergičkih lekova koje su ovi pacijenti uzimali u svakoj ispitivanoj tački u vremenu uključujući treću godinu praćenja. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da su pacijenti kod kojih je dopaminergička terapija ranije započeta kasnije imali manje motornih simptoma. Rezultati prethodnih randomizovanih kontrolisanih studija su u najvećoj meri odbacili mogućnost neuroprotektivnog efekta dopaminergičke terapije. Međutim, rezultati najnovijeg prospektivnog opservacionog istraživanja na 300 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB iz PPMI kohorte su ukazali da ranije započinjanje

dopaminergičke terapije ne dovodi težih motornih simptoma tokom prve četiri godine praćenja, već, suprotno tome, dovodi do blagog poboljšanja motorne onesposobljenosti koja je u ovoj grupi bila značajna u drugoj godini praćenja.¹⁸⁰

Obzirom na relativno malo podataka o karakteristikama hoda kod novodijagnostikovanih, nelečenih pacijenta sa PB, cilj našeg istraživanja je bilo ispitivanje obrasca hoda u uobičajenim uslovima. Jedan od najznačajnijih nalaza je da su varijable hoda, uključujući dužinu ciklusa hoda, dužinu koraka i vreme zamaha kao i CV za ove parametre, izuzev za vreme zamaha, bile patološke već u najranijem motornom stadijumu bolesti. U studiji Baltadjieve i sar.⁴⁴ nije opisana razlika u brzini hoda kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB u odnosu na ZK, ali su nađeni relativno blago produženje ciklusa hoda i skraćenje dužine koraka i vremena zamaha. Tokom trajanja PB dolazi do skraćanja dužine i brzine koraka, produžavanja vremena oslonca na obe noge i pojave vremenske i prostorne varijabilnosti hoda uključujući varijabilnost između dužine koraka i levo-desnu asimetriju.¹⁸¹⁻¹⁸³ Neke od razlika dobijenih u našem u odnosu na prethodna istraživanja mogu se pripisati tome što su naši pacijenti bili u najranijem stadijumu bolesti i bez dopaminergičke terapije. Takođe, u odnosu na ZK, naši pacijenti su imali više skorove depresivnosti i apatije koji mogu doprineti opserviranim patološkim obrascima hoda.^{184,185}

Sledeći značajan nalaz je da je hod kod naših novodijagnostikovanih nelečenih pacijenata sa PB bio simetričan. Poređenjem parametara za nogu na kojoj su se pojavili simptomi bolesti i kontralateralnu nogu kao i odgovarajućih nogu ZK dobijen je sličan obrazac za sve parametre (izuzev za vreme zamaha). Naši nalazi su u suprotnosti sa nalazima Baltadjieve i sar.⁴⁴ koji su pokazali izmenjen obrazac hoda kod novodijagnostikovanih PB pacijenata koji, iako ne mora biti klinički vidljiv, sugeriše deficite u motornom programiranju i dovodi do asimetrije i povećane varijabilnosti hoda. Jedno od mogućih objašnjenja za opserviranu simetričnost hoda u našoj grupi je činjenica da su svi pacijenti bili u Hoehn i Yahr stadijumu <1.5, dok je medijana Hoehn i Yahr skora u studiji Baltadjieve i sar.⁴⁴ iznosila 2. Moguće je i da je kod naših pacijenata sa unilateralnom bolešću došlo do kompenzatornog skraćivanja koraka na nezahvaćenoj strani da bi se očuvala simetrija hoda. Drugo moguće objašnjenje je da je kompenzatorni mehanizam na nivou motornog korteksa i suplementarnih motornih kortikalnih regiona nadoknađivao asimetrične inpute o dužini koraka iz subkortikalnih struktura. Nije isključeno i da je metodologija detektovanja asimetrije u našem istraživanju suviše robustna za detektovanje blagih razlika. Nalaz produženog vremena zamaha na nozi na kojoj su se prvo javili simptomi bolesti, od ranije poznat ako marker oštećenja posturalnosti i balansa,¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ može biti i prvi znak gubitka simetrije hoda u ranoj PB. Ipak, obzirom da je nije nađena povezanost između vremena zamaha i kliničkih parametara, ovaj parametar je marker subkliničkog oštećenja (prethodno je opisana subklinička dinamička posturalna asimetrija u ranim fazama PB).⁴⁵ Prema tome, dobijeni nalazi sugerišu da čak i u inicijalnom motornom stadijumu lečenje PB treba da uključuje i lečenje poremećaja balansa i posturalne nestabilnosti.

Cilj prospektivnog ispitivanja parametara hoda je bio da se definišu kliničke ili laboratorijske karakteristike pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma na inicijalnoj evaluaciji koje su prediktori prisustva frizinga u petoj godini praćenja. U našem istraživanju se pacijenti koji su razvili frizing nisu razlikovali na inicijalnoj evaluaciji od pacijenata koji nisu razvili frizing ni po jednoj kliničkoj i demografskoj karakteristici. U nekoliko dosadašnjih istraživanja koja su imala sličan prospektivni dizajn kao naša studija definisani su različiti motorni i NMS kao prediktori frizinga. Herman i sar.¹⁸⁹ su prospektivno pratili pacijente koji su bili stariji (sa prosečnim trajanjem bolesti oko 4 godine) i imali su teže motorno oštećenje (svi pacijenti su bili u Hoehn i Yahr stadijumu >1) u odnosu na naše pacijente i pokazali da je tokom pet godina praćenja 46% pacijenata razvilo frizing i da je prisustvo depresije na

inicijalnoj evaluaciji bilo najznačajniji prediktor pojave frizinga tokom praćenja, kao i promena UPDRS motornog skora između *on* i *off* faze. Pokazano je da je 80% pacijenata koji su imali izraženije simptome depresivnosti na inicijalnoj evaluaciji razvilo frizing tokom narednih pet godina u ovoj grupi.¹⁸⁹ Takođe, pacijenti koji su kasnije razvili frizing i pacijenti koji kasnije nisu razvili frizing su se već na inicijalnoj evaluaciji razlikovali u nizu motornih i NMS simptoma.¹⁸⁹ Slično tome, u velikoj kohorti pacijenata sa PB kod kojih je praćena pojava frizinga nakon pet godina pokazane su brojne razlike na inicijalnoj evaluaciji kao što su veća starost, duže trajanje bolesti, teže motorno oštećenje, viši skorovi na skalama za procenu depresivnosti i anksioznosti, niži skorovi na skali za procenu egzekutivnih funkcija i više NMS, češći padovi i festinacija.¹⁹⁰ U ovoj kohorti su prediktori pojave frizinga bili duže trajanje bolesti, početak bolesti na nogama, teže motorno oštećenje, veća brzina pogoršanja motornih funkcija, egzekutivnih i vizuoprostornih sposobnosti tokom vremena, prisustvo festinacije, padova i halucinacija.¹⁹⁰ Moguće objašnjenje za odsustvo kliničkih razlika između naših pacijenata sa PB-FOG i PB-bezFOG na inicijalnoj poseti kao i kliničkih prediktora pojave frizinga leži u veoma ranom stadijumu bolesti u kome su naši pacijenti ispitivani. Dve prospektivne studije su ispitivale pojavu frizinga kod pacijenata u ranoj fazi PB. U prospektivnoj PPMI studiji u koju su uključeni novodijagnostikovani pacijenti sa PB je pokazano da su prediktori sa inicijalne evaluacije za prisustvo frizinga u četvrtoj godini praćenja bili prekomerna dnevna pospanost, kao i specifični kognitivni problemi kao što su narušenost pažnje, smanjenje brzine kognitivne obrade i oštećeno verbalno učenje i pamćenje.¹⁹¹ Pacijenti sa PB-FOG i pacijenti sa PB-bezFOG u ovom istraživanju su se na inicijalnoj evaluaciji razlikovali samo po većoj učestalosti preterane dnevne pospanosti kod pacijenata koji su kasnije razvili frizing, koja nije specifično ispitivana u ovom delu našeg istraživanja. Druga velika studija je uključila u prospektivno praćenje 248 pacijenata u Hoehn i Yahr stadijumu ≤ 2.5 od kojih je kod 16% detektovan frizing u prvoj, 39% u drugoj i 52% u trećoj godini praćenja.¹⁹² U našoj grupi je samo 12% pacijenata razvilo frizing tokom pet godina praćenja, a ova diskrepanca u učestalosti frizinga je verovatno posledica ranijeg stadijuma bolesti u kojima su ispitivani pacijenti sa PB u našoj studiji. Pacijenti koji su unutar tri godine praćenja u ovoj studiji razvili frizing su u odnosu na pacijente koji nisu razvili frizing na inicijalnoj evaluaciji češće bili stariji od 65 godina, poticali su iz seoskog okruženja, imali su lošije obrazovanje, češći početak bolesti na nogama, akinetsko-rigidnu formu bolesti, rani početak terapije levodopom, više dnevne doze levodope, depresivnost, više skorove sa skali za ispitivanje NMS u domenima za kardiovaskularne simptome, spavanje, umor, raspoloženje, apatiju, halucinacije, probleme sa pažnjom i pamćenjem, gastrointestinalne i urinarne probleme.¹⁹² Naši rezultati ukazuju da je napredovanje bolesti bilo brže u slučaju PB-FOG pacijenata koji su imali teže motorne i nemotorne simptome u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG. Skor na MMSE skali je bio niži kod pacijenata sa PB-FOG u odnosu na pacijente sa PB-bezFOG tokom praćenja. Iako su pacijenti sa PB-FOG imali niže skorove na neuropsihološkim testovima koji su ispitivali svih pet kognitivnih domena, značajna razlika nije nađena, verovatno zbog malog uzorka pacijenata sa PB-FOG u našoj studiji.

U našem istraživanju je pokazano da su pacijenti sa PB koji su u petoj godini praćenja imali frizing na inicijalnoj evaluaciji imali duže vreme trajanja koraka i produženo vreme zamaha u odnosu na ZK, dok se pacijenti sa PB-bezFOG i ZK nisu razlikovali. Drugi značajan rezultat je da su tokom tri prolaza elektronskom trakom uobičajenom brzinom pacijenti sa PB-FOG imali produženo vreme trajanja koraka i za zahvaćenu i za nezahvaćenu nogu tokom sva tri ispitivana prolaza, dok su pacijenti sa PB-bezFOG i ZK pokazivali izvesno skraćene vremena trajanja koraka sa sukcesivnim prolazima. Prilikom obavljanja dvostrukog, bilo motornog, mentalnog ili mešovitnog zadatka, pacijenti se nisu razlikovali ni po jednom ispitivanom parametru (sve grupe su tokom prolaza pokazivale slično usporenje sa zadacima) što je verovatno posledica očuvanih egzekutivnih funkcija kod pacijenata sa PB na samom

početku bolesti. Prema tome, naši rezultati ukazuju na specifične laboratorijske, ali ne i kliničke parametre koji mogu biti od koristi već na samom početku bolesti prilikom diskriminacije pacijenata sa PB u grupu onih koji će razviti frizing i onih koji neće razviti frizing tokom prvih pet godina od dijagnoze PB. Pregledom literature nađena je samo jedna studija u kojoj je kod 108 pacijenata sa PB, kod kojih je dijagnoza postavljena unutar prethodna 4 meseca od uključivanja u studiju, vršeno prospektivno analiziranje karakteristika hoda tokom 18 meseci.¹⁹³ U ovom istraživanju je pokazana blaga deterioracija hoda u domenu dužine koraka i vremena zamaha tokom praćenja, kao i da PIGD fenotip ne nosi veći rizik od pogoršanja hoda u odnosu na tremor dominantni fenotip u ranoj PB.¹⁹³

Nemotorni simptomi su bili česti kod pacijenata sa PB u ranom motornom stadijumu i imali su sklonost ka pogoršavanju tokom praćenja. Pacijenti u ranoj fazi PB imali su više NMS u odnosu na ZK i manje u NMS u odnosu na pacijente sa odmaklom PB u svim domenima uključujući gastrointestinalni, urinarni, seksualni, kardiovaskularni i psihijatrijski sa poremećajima spavanja, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija preseka.^{48,51} Najčešći simptomi u našoj grupi na inicijalnoj evaluaciji su bili nokturija (40.2%), neraspoloženje (34.6%) i sniženi seksualni nagon (34.6%). U istraživanju Khoo i sar.⁴⁸, u kome je korišćen NMSQuest kao i u našoj studiji, najčešći NMS u ranoj fazi PB su bili pojačano nakupljanje pljuvačke (56%), zaboravnost (55.3%), urgencija mokrenja (46.5%), hiposmija (44.7%) i opstipacija (42.1%). Razlika u učestalosti NMS je moguće posledica razlika u kliničkim karakteristikama pacijenata sa PB; u studiji Khoo i sar.⁴⁸ pacijenti su bili stariji (66.6 ± 10.3 vs. 61.5 ± 9.6 godine u našem istraživanju), srednja vrednosti MDS-UPDRS skora je iznosila 27.3 ± 12.1 (vs. 16.0 ± 4.6 kod naših pacijenata) i pacijenti su bili u Hoehn i Yahr stadijumima 1-5. Pacijenti sa PB se u našem istraživanju na inicijalnoj evaluaciji nisu razlikovali od ZK u prisustvu fekalne inkontinencije, iluzija, padova, prekomerne dnevne pospanosti i diplopija, što je u skladu sa prethodnim nalazima⁴⁸ i ukazuje da su ovi simptomi karakteristični za uznapredovalu fazu PB. U prospektivnom istraživanju NMS pomoću NMSQuest kod 99 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB sa trajanjem simptoma kraćim od 2 godine, koji su imali sličan stepen motorne onesposobljenosti kao i naši pacijenti, su anksioznost (54.9%), neraspoloženje (43.9%) i simptomi koji sugerišu RBD (32.9%) bili najčešći.¹⁹⁴ Prisustvo NMS je značajno za definisanje fenotipa PB i predikciju toka bolesti jer veći broj NMS na početku bolesti ukazuje na težu formu PB.^{36,37,195} U PPMI studiji sa 423 pacijenata sa ranom PB veći broj NMS je bio povezan sa ženskim polom, višim MDS-UPDRS skorom za motorne aktivnosti svakodnevnog života i težim motornim fenotipom, a progresija težine NMS sa starijim životnim dobom i sniženim nivoom A β 1-42 markera u likvoru.¹⁹⁶ U našoj studiji je tokom trogodišnjeg praćenja došlo do progresije simptoma u svim NMS domenima izuzev u domenu halucinacija i iluzija i domenu depresije i anksioznosti. Ipak, korišćenjem detaljnijeg upitnika za ispitivanje depresije kao što je HDRS, pokazano je da i depresivnost vremenom progredira. Takođe, iako se težina halucinacija nije menjala, tokom trogodišnjeg praćenja je došlo do povećanja njihove učestalosti merene NMSQuest upitnikom. Ovakvi nalazi su u suprotnosti sa nalazima Erro i sar.¹⁹⁴ koji su pokazali relativno stabilnu prevalenciju NMS koja se nije značajno menjala tokom dvogodišnjeg praćenja, sa uzetkom smanjenja neraspoloženja i povećanja telesne težine nakon uvođenja dopaminergičkih lekova. Kognitivni poremećaji i psihijatrijski poremećaji, poremećaji spavanja, PKI i autonomni poremećaji biće detaljnije diskutovani u kasnije u tekstu.

Najvažniji nalaz dela istraživanja koje se odnosi na ispitivanje kognitivnih poremećaja je da čak i u inicijalnim stadijumima PB značajan broj pacijenata zadovoljava nivo II kriterijuma radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete za dijagnozu PB-BKP (52%, 24% i 11% pacijenata u zavisnosti od referentnih vrednosti z skora na -1 , -1.5 , i -2 SD, redom). Opservirane učestalosti BKP su bile značajno niže u odnosu na ZK (25%, 7% i 0.9%,

redom). U poređenju sa PB-KN pacijentima, klinički profil PB-BKP pacijenata karakterišu viši skorovi bradikinezije kao i veći broj NMS (viši skorovi depresije i anksioznosti). Motorni skorovi na inicijalnoj evaluaciji su bili prediktivni za postignuća na nekim kognitivnim testovima, a opservirane su i specifične povezanosti između kognitivnih i motornih skorova.

Prevalencija BKP u PB značajno varira u prethodnim istraživanjima, najpre usled različitih metodoloških pristupa i različitih demografskih faktora kao što su starost, težina i trajanje PB. Jedan od najznačajnijih faktora koji utiče na prevalenciju BKP je izbor referentne vrednosti z skora: manje konzervativane referentne vrednosti i veći broj primenjenih neuropsiholoških testova dovode do većeg broja lažno pozitivnih pacijenata sa PB-BKP. Kao i u većini prethodnih studija, i u našem istraživanju korišćen je „-1.5 SD pristup“. Ipak, Goldman i sar.¹⁹⁷ su skorašnjem istraživanju zaključili da su referentne vrednosti z skorova na -1.0 i -1.5 SD previše inkluzivne i značajno utiču na smanjenje specifičnosti, te predložili korišćenje strožijeg „-2 SD pristupa“ koji omogućava bolju konkordantnost PB-BKP dijagnoze sa deficitima u kognitivnim domenima.

Rezultati pregleda literature od strane radne grupe za BKP Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete, pokazuju da je prosečno 26.7% nedementnih pacijenata sa PB imalo BKP,¹⁹⁸ što je slično učestalosti u našem istraživanju koje je obuhvatalo samo pacijente u inicijalnom motornom stadijumu bolesti. Najveća procenjena učestalost BKP u prethodnim istraživanjima iznosi oko 50%.^{58,199} Ove studije, kao i naša, nisu bile populacione, ali za razliku od naše studije, nisu ispitivale pacijente u ranoj fazi bolesti. U meta-analizi koja je uključivala 1346 pacijenata sa PB, 25.8% pacijenata je klasifikovano kao PB-BKP prema z skorovima manjim od -1.5 SD normativnih vrednosti zdrave populacije u jednom ili više kognitivnih domena korigovanim za starost i godine obrazovanja.²⁰⁰ Oštećenje pamćenja je bilo najčešće (13.3%), zatim oštećenja u vizuoprostornom (11%) domenu i pažnji i egzekutivnim sposobnostima (10.1%).²⁰⁰ U grupi od 196 nedementnih prethodno nelečenih pacijenata sa PB 18.9% je imalo BKP²⁰¹ dok je u sličnoj kohorti od 132 novodijagnostikovana pacijenta sa PB i 100 zdravih ispitanika, BKP nađen kod 14.8% pacijenata i kod samo 7% kontrola.²⁰² Ipak, nešto drugačiji rezultati su dobijeni kada su primenjeni kriterijumi radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete za dijagnozu PB-BKP,⁶⁰ u šta se uklapaju i naši rezultati. Marras i sar.²⁰³ su pokazali da je kod trećine njihovih pacijenata ispunjen nivo II kriterijuma, od kojih je 93% pacijenata imalo BKP u multiplim domenima. Koristeći „-1.5 SD pristup“ kod 219 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB, Yarnall i sar.²⁰⁴ su dijagnostikovali BKP kod 42.5% pacijenata, a pamćenje je bilo najčešće zahvaćen kognitivni domen (15.1%). Suprotno ranijim studijama koje su pokazale više oštećenja u jednom kognitivnom domenu dominantno neamnestičkog tipa,^{58,198,201,205,206} naši rezultati su slični istraživanjima u kojima su korišćeni kriterijumi radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete za dijagnozu PB-BKP,^{203,207,208} i ukazuju da većina pacijenata sa PB-BKP ima oštećenja u više kognitivnih domena (78% u našoj studiji).

U prethodnim studijama je pokazano da je u PB sa BKP dominantan frontalni/egzekutivni deficit, a da su pamćenje, vizuoprostorne sposobnosti i jezik manje oštećeni.^{58,205} Neamnestički deficit sa zahvatanjem jednog domena i to egzekutivnih funkcija je pokazan kao naročito frekventan u PB.^{58,198,201,205,206,209} Skorašnja istraživanja pokazuju da su kognitivna oštećenja u PB ipak sveobuhvatna, a ne selektivna. Korišćenjem kriterijuma radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete za dijagnozu PB-BKP,⁶⁰ nekoliko istraživačkih grupa je potvrdilo heterogenost kognitivnog oštećenja u PB sa oštećenjima u multiplim kognitivnim domenima.^{197,202,203,208} U saglasnosti sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima je pamćenje bilo jedan od najčešće zahvaćenih domena kod pacijenata sa PB-BKP,^{200,204,207} kod naših pacijenata su najčešća oštećenja su bila u domenima pamćenja, zatim vizuoprostornim funkcijama i jeziku. U istraživanju Yarnall i sar.²⁰⁴ oštećenje pamćenja

i vizuoprostornih funkcija je takođe bilo najčešće prisutno, dok su oštećenja jezika bila retka, moguće zbog različitih neuropsiholoških testova koji su korišćeni. U našoj studiji su egzekutivne funkcije i pažnja i radna memorija bili najmanje zahvaćeni domeni, što je u suprotnosti od istraživanja Pfeiffer i sar.²⁰⁸ u kome su korišćeni zahtevniji zadaci za procenu funkcionisanja u ovom kognitivnom domenu.

Razgraničenje između kognitivnih domena prilikom sprovođenja neuropsiholoških funkcija nije moguće jer neki neuropsihološki testovi mere više kognitivnih funkcija. Takođe, kognitivne funkcije koje zavise od frontostrijatalnih puteva mogu da utiču na funkcije posredovane posteriornim mrežama (na primer, egzekutivnim deficitom se može objasniti značajan procenat varijanse poremećaja pamćenja).²¹⁰

Učestalost BKP kod pacijenata sa PB raste u zavisnosti od nekoliko demografskih karakteristika, kao što su starost, muški pol i niže obrazovanje i kliničkih karakteristika kao što su trajanje i težina bolesti.²¹¹ Obzirom da su u našem istraživanju, koje predstavlja studiju preseka, uključeni samo pacijenti u inicijalnom motornom stadijumu PB, neke od ovih povezanosti nisu mogle biti detektovane. Samo je viši skor bradikinezije opserviran kod pacijenata sa PB-BKP. U skladu sa nalazima prethodnih studija,^{202,204,208} u našem istraživanju su motorni simptomi, uključujući bradikineziju, aksijalni i tremorske skorove, bili pojedinačno povezani sa postignućima na određenim kognitivnim testovima, pri čemu su viši motorni skorovi ukazivali na lošija kognitivna postignuća. U prethodnim istraživanjima je pokazano da je tremorski skor prediktor kognitivnih postignuća u ranoj fazi PB obično da se PIGD forma obično javlja u kasnijim fazama bolesti.^{202,208} U našem istraživanju ovakva povezanost sa tremor-D formom, tremor-DA motornim podtipom, niti sa tremorskim skorovima nije pokazana.

Kognitivni poremećaji u PB su povezani sa prisustvom depresije, anksioznosti, apatije, halucinacija i poremećaja spavanja.^{211,212} Pacijenti sa PB-BKP u našoj grupi su u poređenju sa PB-KN imali značajno lošije funkcionisanje u motornim i nemotornim aktivnostima svakodnevnog života prema MDS-UPDRS skali, ali ne lošije motorne skorove, što ukazuje na češće prisustvo NMS u ovoj grupi pacijenata. Zatim, pacijenti sa PB-BKP su imali više skorove depresivnosti i anksioznosti, ali se ovom razlikom se ne mogu objasniti problemi u kognitivnim postignućima u odnosu na pacijente sa PB-bezBKP. Zapravo je skor apatije kod pacijenata sa PB-BKP bio prediktor postignuća na testovima kategorijalne fluentnosti i nizova brojeva - vizuelni test (test kategorijalne fluentnosti je bio prediktor demencije u longitudinalnim studijama).²¹³ U saglasnosti sa našim rezultatima su nalazi Varanese i sar.²¹⁴ koji su su pokazali da je apatija, a ne depresivnost, uticala na lošije kognitivne strategije u PB. Iako su pacijenti sa PB-BKP imali više skorove bradikinezije od pacijenata sa PB-KN, ukazujući na moguću ulogu nigrostrijatalnih lezija u razvoju kognitivnih problema u PB, naši rezultati otkrivaju kompleksniju vezu između kognitivnih i motornih simptoma, a povezanost između aksijalnog skora i poremećaja pažnje i radne memorije i MMSE skora ukazuje na moguće oštećenje holinergičkih i kortikalnih neurona.²¹⁵

Suprotno empirijski određenim podtipovima PB koji su bazirani na kliničkim karakteristikama kao što su dominantni motorni simptom ili starost na početku bolesti, klaster analiza u kojoj se kombinuju varijable bez prethodne hipoteze omogućava uključivanje više kliničkih faktora kojima se sveobuhvatnije odražava heterogenost PB. Od posebnog značaja su NMS, uključujući kognitivne poremećaje, koji nose dodatne prognostičke implikacije u odnosu na podelu na tremor dominantnu i PIGD motornu formu bolesti. U našoj prospektivnoj studiji kognitivnih poremećaja korišćenjem klaster analize su pacijenti podeljeni na one sa blagom difuznom PB i one sa blagom predominantno motornom PB. Pacijenti sa blagom difuznom PB su bili stariji, češće muškarci, dobijali su manje doze dopaminergičke terapije i imali su više urinarnih simptoma na inicijalnoj evaluaciji u odnosu na pacijente sa blagom predominantno

motornom PB. Tokom trogodišnjeg praćenja pacijenti sa blagom difuznom PB su imali lošija postignuća na testovima fonemske fluentnosti i vizuoprostornih funkcija u odnosu na pacijente sa blagom predominantno motornom PB. Naši nalazi ukazuju da je difuzni podtip PB maligniji. Pacijenti sa difuznim malignim podtipom u istraživanju Fereshtehnejad i sar. su imali teže motorne simptome, BKP, OH i RBD već na početku bolesti, a tokom 4.5 godine praćenja su pokazali značajno brže pogoršanje globalne težine bolesti kao i pogoršanje u domenima poremećaja pamćenja, drugih NMS i motornih znakova i simptoma u odnosu na druge podtipove.³⁶ Analizirajući 100 novodijagnostikovanih nelečenih pacijenata sa PB Erro i sar.¹⁹⁵ su definisali 1) benigni, čisto motorni podtip (kod 21% pacijenata), 2) benigni mešoviti motorni i nemotorni podtip (kod 32% pacijenata), 3) dominantno nemotorni podtip (kod 27% pacijenata) i 4) dominantni motorni podtip (kod 20% pacijenata). U ovom istraživanju je pokazano da među NMS, rana urinarna disfunkcija ukazuje na maligniji fenotip.¹⁹⁵ Iako su različite varijable korišćene za definisanje klastera PB naši rezultati se mogu porediti sa nalazima prethodnih istraživanja u kojima su NMS, naročito kognitivni status, RBD i OH, a ne motorni simptomi kritične determinante malignog fenotipa PB.^{36,37,195}

Pacijenti u inicijanom motornom stadijumu PB su pored viših skorova na svim psihijatrijskim upitnicima i lošijeg kognitivnog statusa imali češće apatiju (33% vs. 4%), depresiju (22% vs. 5%) i anksioznost (7% vs. 1%) u poređenju sa ZK. Kombinacija apatije, problema sa spavanjem u toku noći i prekomerne dnevne pospanosti omogućavala je separaciju između pacijenata sa PB i ZK. Takođe, pacijenti sa PB su u poređenju sa ZK imali više skorove na NPI pitanjima o depresiji, anksioznosti, apatiji i poremećajima spavanja. Kod pacijenata sa PB skorovi na NPI \geq 4 su najčešće bili prisutni na pitanjima o apatiji, anksioznosti i depresiji (12%, 12%, i 11% pacijenata, redom). Raspodela klinički značajnih i klinički trivijalnih NPS u našoj kohorti je bila slična kao i u prethodnim istraživanjima novodijagnostikovanih pacijenata.^{70,100,216-218} Weintraub i sar.⁷⁰ nisu pokazali povezanost težine depresije, anksioznosti i apatije sa kognitivnim postignućima. U našem istraživanju je apatija, a ne depresivnost, bila značajan prediktor kategorizacije ispitanika u grupu obolelih od PB. Ipak, depresija je bila čest NPS u ranom stadijumu PB (22% pacijenata), što je u saglasnosti sa prethodno definisanim rasponom učestalosti.^{70,219} Apatija je u našoj grupi bila prisutna kod 33% pacijenata na inicijalnoj evaluaciji, što je saglasno prethodnim procenama učestalosti apatije kod nelečnih pacijenata od 15% do 35%.^{216,220} Prevalencija udruženog javljanja apatije i depresije iznosi 23% do 40% u ranom stadijumu PB.^{216,220}

U našem istraživanju je pokazana povećana učestalost depresivnosti između prve i druge godine praćenja (25% \rightarrow 38.4%). U prospektivnoj studiji u koju je bilo uključeno 212 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB pokazano je da je učestalost depresivnosti bila slična nakon 18 meseci i nakon 36 meseci praćenja (35.8%, 32.6% i 36.5% na inicijalnoj evaluaciji, nakon 18 meseci i nakon 36 meseci praćenja).²²¹ Opservirana razlika u učestalosti depresivnosti na inicijalnoj evaluaciji može se potencijalno objasniti time što su pacijenti u našem istraživanju bili mlađi u trenutku uključivanja u studiju (61.5 ± 9.6 vs. 66.2 ± 10.1 godine) i što su različiti upitnici korišćeni za procenu depresivnosti.²²¹ U ovoj studiji nije pokazana progresija u pogledu simptoma anksioznosti i apatije tokom praćenja.²²¹ U skladu sa nalazima drugih prospektivnih studija u ranoj fazi PB, anksioznost je u našoj grupi pacijenata bila stacionarna tokom tri godine praćenja.^{56,194,221} Primećeno je povećanje učestalosti apatije tokom trogodišnjeg praćenja (32.1% \rightarrow 65.9%). Napredovanje apatije u našem istraživanju je u saglasnosti sa rezultatima PPMI studije u kojoj je prevalencija apatije, koja je bila procenjena na osnovu odgovarajućeg pitanja na MDS-UPDRS skali, iznosila 16.7% na inicijalnoj evaluaciji, 23.3% u prvoj i 30.2% u drugoj godini praćenja.⁵⁶ Viša prevalencija apatije u našem istraživanju je verovatno posledica korišćenja skale apatije koja je senzitivnija za otkrivanje ovih simptoma u odnosu na MDS-UPDRS skalu. Oštećenje egzekutivnih funkcija na

inicijalnoj poseti bilo je prediktor razvoja apatije nakon dve godine praćenja kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB.⁶⁴

Učestalost halucinacija je bila veća u trećoj godini praćenja u odnosu na inicijalnu evaluaciju (5.6% → 14.3%), ali se težina halucinacija (procenjena korišćenjem odgovarajućeg pitanja na NMSQuest skali) nije pogoršavala tokom praćenja. Prevalencija halucinacija u našem istraživanju je u skladu sa nalazima prethodnih prospektivnih studija.^{55,56} Povezanost psihoze i dopaminergičke terapije u ranim fazama bolesti nije opservirana u svim studijama.^{55,56,194} Teži motorni simptomi PB, kognitivno oštećenje, depresija i anksioznost su se češće javljali kod pacijenata koji su u ranim fazama PB razvili elemente psihotičnih ispoljavanja.⁵⁵

Pored depresije, apatije i anksioznosti, poremećaji spavanja su čest NPS kod nelečenih^{67,219,222} i lečenih pacijenata u ranoj fazi bolesti.^{48,223} Nova opservacija iz našeg istraživanja je da su noćni problemi sa spavanjem i prekomerna dnevna pospanost bili prediktori diskriminacije ispitanika u grupu pacijenata sa PB ili ZK. Klinički značajna prekomerna dnevna pospanost je jedini simptom koji je bio češće prisutan kod muškaraca sa PB, dok se polovi nisu razlikovali prema drugim simptomima. Dijagnoza verovatnog RBD postavljena je kod 20% pacijenata sa PB, što je značajno manji procenat u odnosu na skoro polovinu pacijenata u većoj kohorti kojima je dijagnoza RBD postavljena korišćenjem istog upitnika (RBD-SQ)²²⁴ ili na trećinu prethodno nelečenih pacijenata u drugoj kohorti evaluiranoj pomoću polisomnografije.²²⁵ Mollenhauer i sar.⁶⁷, sa druge strane, nisu našli razliku u skorovima na RBD-SQ između novodijagnostikovanih nelečenih pacijenata sa PB i ZK. Ipak, procena prisustva ili odsustva RBD na osnovu RBD-SQ treba da se posmatra sa rezervom, obzirom da upitnik popunjavaju pacijenti i da nije neophodna pomoć partnera koji spava u istom krevetu, te je on suboptimalan za postavljanje dijagnoze u poređenju sa formalnim polisomnografskim ispitivanjem.⁶⁷ Takođe, pacijenti lečeni dopaminergičkom terapijom mogu imati različite forme abnormalnog motornog i nemotornog ponašanja tokom spavanja koje se mogu pogrešno tumačiti kao RBD tokom isključivo anamnestičke procene.²²⁶ Naši pacijenti sa PB-RBD imali su više psihijatrijskih komorbiditeta, uključujući deluzije i povećanu preokupaciju seksualnim mislima u poređenju sa pacijentima bez RBD, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima u kojima je prepoznata povezanost između RBD i vizuelnih halucinacija kao i drugih psihijatrijskih simptoma.^{224,226} Slično rezultatima istraživanja Gjerstad i sar.²²⁷, u našoj grupi nije potvrđena veza između RBD i depresije, koja je pokazana u jednoj studiji.²²⁴ Takođe, nismo potvrdili vezu između prekomerne dnevne pospanosti i dopaminergičke terapije u ranoj PB.²²² U našoj grupi su lečeni pacijenti u odnosu na nelečene imali više ukupne skorove na SCOPA-SLEEP skali i češće žive snove, što ukazuje da dopaminergička terapija ima ulogu u narušavanju kontinuiteta spavanja čak i u ranoj fazi PB.

Kvalitet noćnog spavanja se u našem istraživanju pogoršavao tokom tri godine praćenja, iako su simptomi ostali relativno blagi, kao i procenat pacijenata okarakterisanih kao „loši spavači“ (5.7% → 15.3%). Prevalencija nesanice u PB raste sa dužinom trajanja bolesti, na primer, u jednoj studiji u koju je bilo uključeno 412 pacijenata sa PB je nesanica bila prisutna kod 27% pacijenata, ali je tokom petogodišnjeg praćenja još 33% pacijenata razvilo ovaj simptom.²²⁸ Depresija, teži motorni simptomi i motorne fluktuacije i više doze dopaminskih agonista bili su povezani sa nesanicom u ovom istraživanju.²²⁸ Učestalost (10.4% → 30.6%) i težina prekomerne dnevne pospanosti kao i učestalost (18.9% → 36.5%) i težina RBD su se takođe pogoršavali vremenom. U prospektivnoj studiji u kojoj su praćeni poremećaji spavanja kod pacijenata u ranoj fazi PB, nesanica je bila češća od prekomerne dnevne pospanosti i RBD.²²⁹ U trenutku uključivanja u studiju 31.7% pacijenata je prijavljivalo ili nesanicu, ili prekomernu dnevnu pospanost ili RBD, 11.5% je imalo dva poremećaja spavanja, dok su sva tri poremećaja bila prisutna kod 1.4%.²²⁹ Nakon pet godina, procenti su se povećali na 39%,

23.4% i 7.3% za prisustvo jednog, dva ili sva tri poremećaja spavanja. Tokom vremena, najveći porast učestalosti je zabeležen za nesanicu (44.5%), zatim za prekomernu dnevnu pospanost (32.1%) a najmanji za RBD (31.2%).²²⁹ Raspodela poremećaja spavanja se u našem istraživanju razlikovala, moguće kao posledica različitih instrumenata za procenu spavanja i različitih kliničkih karakteristika pacijenata sa PB. Kognitivni poremećaji, depresija, anksioznost, urinarni simptomi, halucinacije i deluzije bili su prediktori lošijeg kvaliteta spavanja u ranoj fazi PB.⁶⁵ Više dnevne doze levodope koje su uzimane pred spavanje bile su povezane sa višim SCOPA-NS skorovima, češćim buđenjem nakon zaspivanja i deprivacijom REM spavanja, što može uticati na pojavu RBD u ranoj fazi PB.⁶⁹ Suprotno tome, Stefansdottir i sar.²³⁰ su pokazali da su se, nakon godinu dana od započinjanja dopaminergičke terapije kod prethodno nelečenih pacijenata nemir, noćne *off* epizode i senzorne smetnje značajno smanjile. U kasnijim fazama PB dopaminergička terapija poboljšava spavanje moguće posredstvom smanjenja noćnih motornih fluktuacija.⁶⁹ Konačno, u našem istraživanju nije opservirana razlika između skorova apatije, anksioznosti i depresivnosti između prethodno nelečenih i lečenih pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB. Nakon tri meseca korišćenja dopaminergičke terapije u ranoj PB poboljšanje simptoma depresivnosti nije viđeno,²²² a rezultati koji se tiču efikasnosti terapije nakon godinu dana lečenja nisu konzistentni.²³¹ Iako je prekomerna dnevna pospanost bila prisutna i kod pacijenata koji nisu lečeni dopaminergičkom terapijom, u PPMI studiji nije pokazana razlika u učestalosti ovog simptoma kod pacijenata sa PB i zdravih ispitanika.^{232,233} U prospektivnoj petogodišnjoj studiji u koju su bili uključeni pacijenti koji nisu lečeni dopaminergičkom terapijom, učestalost prekomerne dnevne pospanosti se povećala sa 11.8% na inicijalnom ispitivanju do 23% nakon 5 godina praćenja.²³² Faktori rizika za pojavu prekomerne dnevne pospanosti su bili predispozicija za razvoj pospanosti i upotreba dopaminskih agonista.²³² I prilikom prospektivnog praćenja pacijenata iz PPMI kohorte pokazan je porast učestalosti prekomerne dnevne pospanosti tokom tri godine, koji je bio u vezi sa povećanom dozom dopaminskih agonista.

Sledeća poruka našeg istraživanja je da kognitivna deterioracija može biti povezana sa većom učestalošću depresije i anksioznosti, ali ne i apatije u ranoj fazi PB. Kod pacijenata sa ranom PB pokazana je povezanost apatije i frontalne egzekutivne disfunkcije, a postoje i dokazi iz neuropsiholoških i neuroradioloških studija koji ukazuju na povezanost sa disfunkcijom specifičnih neuralnih mreža koje imaju ulogu u kognitivnoj inhibitornoj kontroli.⁶⁴ Uprkos opserviranoj povezanosti apatije i lošijih postignuća na nekim vizuoprostornim i vizuokonstrukcionim testovima,^{64,216} korišćenjem regresionog modela u jednom istraživanju je veza između apatije i kognitivnih poremećaja odbačena kod prethodno nelečenih pacijenata u ranoj fazi PB.²¹⁶ Takođe, naši pacijenti sa PB-BKP su imali predominantno oštećeno noćno spavanje, sa više žalbi na izmenu sadržaja snova, pokrete i buđenje u toku noći u poređenju sa kognitivno intaktnim pacijentima. Izmenjen sadržaj snova nije bio u vezi sa prisustvom RBD, ukazujući da ovakvi snovi mogu biti povezani sa kognitivnim poremećajem, a ne nužno fenomen RBD u inicijalnom motornom stadijumu PB.⁶⁸

U našoj prospektivnoj analizi PKI pokazan je kumulativni porast učestalosti PKI (sa izuzetkom patološkog kockanja i hobizma) tokom petogodišnjeg praćenja pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB. Kompleksnost PKI se značajno povećavala vremenom: samo jedan pacijent je imao multiple PKI na inicijalnoj evaluaciji u poređenju sa 61.9% pacijenata na kraju petogodišnjeg praćenja. Prevalencija PB-PKI od 19.7% na inicijalnoj evaluaciji odgovara prevalenciji u prethodnim istraživanjima koja su uključivala pacijente sa trajanjem bolesti kraćim od pet godina²³⁴ ili novodijagnostikovane nelečene pacijente.⁵⁴ Dužina trajanja bolesti kod naših pacijenata je bila kraća od dve godine i samo je deo pacijenata bio bez terapije u trenutku ispitivanja čime se može objasniti trend ka višoj prevalenciji PKI u grupi pacijenata u odnosu na ZK. Dijagnoza PKI je postavljena na osnovu strogih kriterijuma,

a isključeni su pacijenti sa psihijatrijskim dijagnozama što je verovatno razlog nešto niže prevalencije PKI u našoj kontrolnoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu u prethodnom sličnom istraživanju.⁵⁴ Na inicijalnoj evaluaciji pacijenti sa PB-PKI su bili češće muškarci i češće su bili lečeni dopaminskim agonistima.^{87,234–236}

U skladu sa rezultatima prethodnog istraživanja²³⁴ prevalencija PKI je u našoj studiji porasla sa 19.8% na inicijalnoj evaluaciji do 29.2% u petoj godini praćenja i to značajno posle druge godine praćenja. Prethodno je pokazana je stabilna učestalost PKI tokom prve dve godine praćenja,²³⁵ a opservirano kasnije povećanje u našoj studiji se može objasniti većom heterogenošću i višim dozama dopaminergičke terapije u kasnijim godinama praćenja. Naši pacijenti sa PB-PKI nisu imali dobru prognozu koja je pokazana u prethodnoj retrospektivnoj studiji sa kratkim praćenjem od dve godine.²³⁷ Kod 30% naših pacijenata je došlo do rezolucije simptoma PKI, što je približno nalazima Corvol i sar.²³⁴ koji su pokazali da je kod 48.6% pacijenata došlo do remisije PK, mada je više od polovine ovih pacijenata razvilo PKI ponovo tokom praćenja. Stepem remisije je bio različit za različite podtipove PKI, pri čemu je kompulzivna kupovina imala najbolju prognozu. Prema tome, razlike u stepenu remisije u različitim istraživanjima se mogu objasniti različitom zastupljenošću podtipova PKI u istraživanjima.

Dobijeni podaci o patološkom kockanju u našem istraživanju potiču od malog broja pacijenata sa ovim poremećajem. Iako se učestalost hobizma nije povećavala tokom vremena, jedan deo ovih pacijenata je pokazao sklonost ka razvijanju jednostavnijih obrazaca poremećaja ponašanja tokom vremena. Ovi pacijenti su ispunjavali kriterijume za dijagnozu pundinga i prema tome, rezolucija hobizma nije uvek značila dobru prognozu PKI.

Prethodne studije preseka su pokazale da je PKI u PB povezan sa nizom faktora rizika među kojima neki mogu da se modifikuju kao što su vrsta i doza dopaminergičke terapije, mlađi uzrast, muški pol, depresija, anksioznost, impulsivnost, zloupotreba cigareta i alkohola, adiktivni poremećaji u ličnoj i porodičnoj istoriji. Ograničeni podaci iz longitudinalnih istraživanja ukazuju na značaj mlađeg uzrasta na početku bolesti; svaka godina ranijeg početka PB je nosila za 3% povećan rizik od razvoja PKI.²³⁸ U prilog dozno-zavisnom efektu terapije dopaminskim agonistima na razvoj PKI govore rezultati longitudinalnog istraživanja koji su pokazali efekat dužine trajanja terapije kao i doze lekova, kao i naši nalazi da su pacijenti lečeni dopaminskim agonistima na inicijalnoj evaluaciji imali pet puta veće šanse da već imaju ili da tokom vremena razviju neki od PKI.²³⁴

U našem istraživanju smo identifikovali specifične faktore rizika za određene podtipove PKI. Verovatnoća da pacijent sa PB ima ili razvije kompulzivno jedenje bila je 16 puta veća ukoliko je lečen dopaminskim agonistima, dok je prisustvo pundinga bilo povezano sa višim dozama levodope na inicijalnoj evluaciji i mlađim uzrastom. Muškarci su u odnosu na žene imali 14 puta veću verovatnoću da već imaju ili da razviju patološku hiperseksualnost. Kompulzivna kupovina je bila dva puta verovatnija kod pacijenata koji su bili mlađi i imali simptome depresivnosti na inicijalnoj evaluaciji. Iako prediktori različitih podtipova PKI nisu ispitivani u longitudinalnim studijama, moguća heterogenost faktora rizika sa pojavu podtipova PKI je pretpostavljena u nekim istraživanjima.^{86,157} U studijama u kojima su pacijenti sa PKI ispitivani kao grupa moguće je da dolazi do maskiranja specifičnosti pojedinačnih podtipova zbog čega su buduća detaljnija istraživanja potrebna da bi se bolje razumela priroda svakog podtipa PKI i planirao individualni terapijski pristup.

U našem istraživanju nije nađena interakcija između promena u kognitivnom funkcionisanju i pojave PKI, iako je postavljena sumnja na povezanost između PKI, egzekutivne disfunkcije i problema sa radnom memorijom. U saglasnosti sa našim nalazima su rezultati prethodnog istraživanja koji su pokazali sličnu učestalost i težinu PKI u različitim

kognitivnim stanjima.²³⁹ Takođe, pacijenti sa PB koji su bili kognitivno intaktni su imali slična kognitivna postignuća u različitim kognitivnim domenima bez obzira na prisustvo PKI,²³⁹ što ukazuje da su specifični neuropsihološki testovi koji ispituju sposobnost brzog prebacivanja fokusa pažnje sa jedne stvari na drugu (engl. *set shifting*) ili donošenja odluka povezanih sa nagradom²⁴⁰ neophodni da bi se detektovali kognitivni problemi kod pacijenata sa PB-PKI.

Suprotno prethodnim istraživanjima u kojima nije pokazana povezanost između PKI i težine motornih simptoma, naši rezultati ukazuju na različit obrazac promene motornog skora MDS-UPDRS skale tokom vremena kod pacijenata sa PB-PKI u odnosu na pacijente sa PB-bezPKI. Pacijenti sa PB-PK su imali više motorne skorove u drugoj godini praćenja uprkos višim dozama dopaminskih agonista u poređenju sa pacijentima sa PB-bezPKI što ukazuje na bržu motornu progresiju kod prve grupe pacijenata čak i u ranom motornom stadijumu bolesti.

Obzirom da prirodni tok odnosno napredovanje autonomne disfunkcije nije detaljno ispitivano u ranim fazama PB, najvažniji nalaz našeg istraživanja je da je najmanje jedan simptom oštećenja ANS bio prisutan kod 71% pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB, a tri godine kasnije kod svih pacijenata (100%). Naši podaci su značajni jer predstavljaju prvo prospektivno istraživanje prevalencije i težine simptoma autonomne disfunkcije u PB počev od inicijalnog motornog stadijuma bolesti. Iako inicijalno blagi, simptomi disfunkcije ANS su se pogoršali za 23%, 86% i 0.3% tokom prve, druge i treće godine praćenja, redom. Učestalost i težina simptoma oštećenja urinarnog, gastrointestinalnog i kardiovaskularnog domena ANS se uvećavala tokom vremena. Porast učestalosti oštećenja više domena ANS sa 49% na 79%, ukazuje na napredovanje ka širokoj rasprostranjenosti oštećenja ANS već u ranoj PB.

Pokazano je da težina simptoma disfunkcije kao i patološki nalazi na testovima za ispitivanje ANS progrediraju sa napredovanjem motornog stadijuma bolesti prema Hoehn i Yahr.²⁴¹ Takođe, što je duže trajanje bolesti, motorno oštećenje teže, a pacijenti stariji, veća je i učestalost zahvaćenosti više domena ANS u odnosu na zahvaćenost samo jednog autonomnog domena.⁵² Merola i sar.⁵² su pokazali da težina disfunkcije ANS progredira za 20% tokom 12 meseci u grupi konsekutivnih pacijenata sa PB u različitim motornim fazama i sa trajanjem bolesti od jedne do 26 godina, što značajno utiče na svakodnevne aktivnosti i kvalitet života.

U saglasnosti sa prethodnim istraživanjima,^{48,91,242} nokturija, opstipacija i naprezanje pri stolici su bili prisutni kod skoro polovine naših pacijenata. Učestalo mokrenje u toku noći ostalo je najčešći simptom i tokom praćenja, sa najvišom prevalencijom u poslednjoj godini (74.4%). Takođe, nađena je i povećana učestalost drugih simptoma oštećenog skladištenja urina, kao što su povećana učestalost mokrenja i urgencija. Urinarna inkontinencija, koja se tipično javlja u odmaklim fazama PB, je bila retko prisutna kod naših pacijenata na inicijalnoj evaluaciji (1.9%), ali je nakon tri godine bila prisutna kod 15% pacijenata. Picillo i sar.²⁴² su pokazali relativno stabilnu urinarnu disfunkciju (sa izuzetkom blagog pogoršanja nokturije i urgencije) tokom dvogodišnjeg opservacionog perioda u velikoj kohorti pacijenata sa PB, što je kontradiktorno našim nalazima. Njihovi pacijenti su imali duže trajanje bolesti i stoga smatramo da je moguće da se progresija urinarnih simptoma dogodila u ranijim fazama. Mala progresija srednjih vrednosti SCOPA-AUT skora između druge i treće godine praćenja govori u prilog ovoj hipotezi. U svakom slučaju, obe studije dovode u pitanje značaj simptoma oštećenog skladištenja urina u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata sa parkinsonizmom u ranoj fazi bolesti obzirom da ove simptome imaju i pacijenti sa PB i pacijenti sa MSA.

Simptomi disfunkcije gornjeg i donjeg gastrointestinalnog trakta, kao što su opstipacija, zagrnjavanje, sijaloreja i rana sitost, javljali su se češće tokom praćenja u odnosu na inicijalno ispitivanje. Inkontinencija stolice je bila retka na inicijalnoj evaluaciji i sično disfagiji nije progredirala tokom praćenja.

Ortostatski simptomi, najpre u formi vrtoglavice prilikom ustajanja, bili su prisutni kod 21% pacijenata sa PB u trenutku postavljanja dijagnoze i kod 39% pacijenata u trećoj godini praćenja, dok se sinkopa javljala retko. U grupi pacijenata u ranoj fazi PB kod kojih je prosečno trajanje bolesti bilo duže u odnosu na naše pacijente, Khoo i sar.⁴⁸ su pokazali da su ortostatski fenomeni bili su prisutni kod 33% pacijenata. Čak i kod pacijenata koji nisu bili lečeni dopaminergičkom terapijom, 18% je prijavljivalo klinički značajne simptome OH u jednom istraživanju,⁹¹ dok je još 37% pacijenata imalo asimptomatsku OH verifikovanu na testu sa tilt stolom.²⁴³ Povezanost kognitivnih poremećaja i OH je pokazana u nekoliko prethodnih istraživanja,^{53,97,243} a potvrđena je i u našoj kohorti. Ipak, pretpostavljena uloga hiperintenziteta bele mase u ovoj povezanosti,²⁴³ nije mogla biti ispitana jer je vaskularno oštećenje na MR bilo isključujući kriterijum u našem istraživanju.

Još nekoliko nalaza našeg istraživanja zaslužuje da bude pomenuto: 1) različita brzina napredovanja oštećenja različitih ANS domena (urinarna, gastrointestinalna, kardiovaskularna i seksualna disfunkcija su progredirale, što nije bio slučaj sa termoregulatornim i pupilomotornim simptomima), 2) različiti stepen progresije autonomnog i motornog oštećenja tokom vremena i 3) NMS, naročito psihijatrijski simptomi uključujući depresivnost, anksioznost i apatiju, kao i starost i starost na početku bolesti bili su prediktori globalne, ali i specifično urinarne, gastrointestinalne i genitalne autonomne disfunkcije, što ukazuje na izvesno grupisanje NMS.²⁴⁴ U skladu sa prethodnim nalazima,²⁴⁵ jedino je seksualna disfunkcija bila povezana sa motornim oštećenjem u vreme postavljanja dijagnoze. Naši rezultati ukazuju da se napredovanje oštećenja ANS javlja nezavisno od motorne progresije, pri čemu je u prvoj godini od postavljanja dijagnoze dominantna motorna progresija, a u narednoj godini progresija oštećenja ANS. Povezanost između smanjene varijabilnosti srčane frekvence i motornog oštećenja objasnila je manje od 10% varijabilnosti MDS-UPDRS i kod nelečenih i kod lečenih pacijenata u ranoj fazi PB.²⁴⁶ Naša hipoteza je da makar neki od mehanizama kao što su varijabilna distribucija α -sinukleina, pridružena patologija i razlike u stepenu napredovanja oštećenja neurona *pars compacta* SN kao i centralnih i perifernih postganglijskih neurona ANS, doprinose različitoj progresiji autonomnih i motornih simptoma, što predstavlja osnovu koncepta o različitim fenotipovima unutar rane PB.^{247,248} Na primer, povezanost između depresije, OH i smanjenog kardiovagalnog odgovora tokom ambulantnog monitoringa arterijskog pritiska²⁴⁹ ili između noćurije i anksioznosti²⁵⁰ podržavaju dalja ispitivanja grupisanja NMS u podtip PB sa predominantnom autonomnom disfunkcijom.²⁴⁸ Dopaminergička terapija je u našem istraživanju dovela do smanjenja motorne onesposobljenosti, ali i do pogoršanja kardiovaskularne autonomne kontrole.

Najvažniji rezultat dela istraživanja koji se odnosio na definisanje progresije kliničkih manifestacija kod pacijenata sa PB koji su nosioci *GBA* mutacije je da su ovi pacijenti u odnosu na pacijente koji nisu nosioci *GBA* mutacije u prve tri godine od postavljanja dijagnoze bolesti imali bržu progresiju kognitivnog oštećenja, kao i da su zahtevali veće doze dopaminergičkih lekova što govori u prilogu bržoj motornoj progresiji PB. Brže napredovanje kognitivnih i motornih simptoma kod heterozigotnih nosioca *GBA* mutacije u našoj studiji je u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja^{251,252} i potvrđuje da prisustvo *GBA* mutacije doprinosi heterogenosti PB. U prospektivnoj studiji Winder-Rhodes i sar.²⁵² novodijagnostikovani pacijenti nosioci *GBA* mutacije se u trenutku uključivanja u studiju nisu razlikovali od kontrolne grupe pacijenata sa PB a bez *GBA* mutacije, ali su tokom vremena značajno češće progredirali do demencije i motornog stadijuma Hoehn i Yahr 3. Prema tome, status nosioca *GBA* mutacije je značajan prediktor progresije ka demenciji i motornoj onesposobljenosti sa posturalnom nestabilnošću kod pacijenata sa PB.^{252,253} Pokazano je da nisu samo patološke mutacije već i polimorfizmi u *GBA* genu (na primer, E326K polimorfizam) odgovorni za bržu

progresiju PB.²⁵¹ Mata i sar.²⁵³ su pokazali povezanost *GBA* mutacije i polimorfizama u *GBA* genu sa progresijom PIGD skora, dok *GBA* status nije uticao na tremorski skor. U nekim istraživanjima pacijenti sa PB nosioci *GBA* mutacije su imali raniji početak bolesti^{251,254} što nije potvrđeno u našem istraživanju.

Pacijenti sa PB-*GBA* su u našoj studiji imali progresiju oštećenja u kognitivnom funkcionisanju u svim domenima u odnosu na pacijente sa PB-bez*GBA* u vremenskim tačkama kada je vršena reevaluacija tokom prve tri godine bolesti. Kao efekat vremena u našoj grupi je pokazana progresija kognitivnih disfunkcija u egzekutivnom i vizuoprostornom domenu. U multicentričnoj studiji na 1369 ispitanika pokazano je da su *GBA* mutacije i E326K polimorfizam u *GBA* genu povezani sa specifičnim kognitivnim profilom pacijenata nosilaca koji karakteriše dominantan poremećaj egzekutivnih funkcija, radne memorije i vizuoprostornih sposobnosti.²⁵¹ Iako je u ovom istraživanju korišćena drugačija baterija testova u odnosu na naše istraživanje, obe studije ukazuju na specifičan kognitivni profil pacijenata sa PB-*GBA*. Skorašnja multicentrična studija u Italiji je ukazala i na veću učestalost i raniji početak NMS (pored kognitivnih poremećaja) kod pacijenata sa PB-*GBA* uključujući anksioznost, PKI, halucinacije, deluzije i poremećaje ANS.²⁵⁴

Kvalitet života je kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB u svim ispitivanim domenima bio lošiji u odnosu na ZK, a bolji u odnosu na pacijente sa odmaklom PB. Depresija i anksioznost su bili značajni prediktori lošijeg kvaliteta života i kod pacijenata u ranoj i kod pacijenata u uznapredovaloj fazi PB, a problem sa spavanjem je bio prediktor samo u uznapredovaloj fazi PB. Doprinos motornih simptoma kvalitetu života je bio značajniji u uznapredovaloj fazi bolesti, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima.¹⁰⁴ Takođe, naši rezultati su u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima je pokazano da su NMS glavne determinante lošijeg kvaliteta života u ranoj fazi PB. Među njima, depresivnost se izdvaja kao jedan od najznačajnijih faktora.¹⁰² Pokazano je da su pacijenti sa PIGD formom PB imali lošiji kvalitet života u odnosu na pacijente sa tremor dominantnom formom ne zbog težih motornih simptoma, već zbog prisustva većeg broja NMS, uključujući i težu depresivnost, koja je bila negativni prognostički faktor bez obzira na motorni fenotip.¹⁰² Kognitivno oštećenje, nezavisno od toga koji su kognitivni domeni najviše zahvaćeni, je bilo prediktor lošijeg kvaliteta života kod novodijagnostikovanih pacijenata sa PB.^{99,101} Buduća analiza naše grupe bi trebala da uključi ispitivanje razlika u kvalitetu života kod pacijenata sa PB-BKP u odnosu na pacijente sa PB-bezBKP. Razlika u proceni kvaliteta života nije nađena između polova u ranoj fazi PB, dok su u odmakloj fazi bolesti žene prijavljivale lošiji kvalitet života. Ipak, u drugim istraživanjima pokazano je da su kod žena, ali ne i kod muškaraca, depresija i zamor bili važne determinante kvaliteta života u ranoj fazi bolesti.²⁵⁵ Potrebna su istraživanja na većem uzorku da bi se ovakve razlike između polova u ranoj PB potvrdile ili odbacile. Longitudinalna analiza klinički značajnih promena u kvalitetu života je neophodna radi definisanja kliničkih varijabli koje su lečive čime bi se obezbedile bolje terapijske strategije u ranim fazama PB. Takođe, odrednice kvaliteta života su od najvećeg značaja za pacijentovo blagostanje i kao takve predstavljaju važan parametar za praćenje efekta novih neuroprotektivnih lekova u kliničkim studijama.

Ovo je prva i najveća studija fMR u miru kod lečenih i nelečenih pacijenata sa PB u fazi hemiparkinsonizma. Korišćenjem analize bazirane na semenu od interesa ispitivana je funkcionalna povezanost kortiko-strijato-talamičkih mreža. Pokazano je da nelećeni pacijenti sa PB imaju povišenu funkcionalnu povezanost bazalnih ganglija i sniženu povezanost više zahvaćenog kaudatusa i talamusa sa ipsilateralnim frontalnim i insularnim korteksom. Povišena subkortikalna funkcionalna povezanost je „normalizovana“ ili je čak napravljena inverzija u pravcu smanjenja povezanosti kod pacijenata na dopaminergičkoj terapiji, koji su takođe pokazivali povišenu povezanost strijatuma i talamusa sa senzomotorim i

asocijativnim regionima posteriornog korteksa. Nije pokazana veza između izmenjene funkcionalne povezanosti kod pacijenata sa PB sa anatomskim ili mikrostrukturnim promenama u kortiko-strijato-talamičkim regionima (uredni nalazi ispitivanja sive i bele mase pomoću VBM i TBSS).

Nađeni obrazac povišene funkcionalne povezanosti između bazalnih ganglija i smanjene funkcionalne povezanosti strijatuma i talamusa sa nekoliko kortikalnih regiona kod nelečenih pacijenata sa PB je u saglasnosti nalazima dobijenim pomoću PET sa fluorodezoksiglukozom (FDG) u miru. FDG-PET studije su pokazala da u PB postoji abnormalan metabolički obrazac, uključujući povišeno preuzimanje glukoze u strijatumu, talamusu i ponsu, a relativno smanjeno preuzimanje u kortikalnim premotornim i parijetalnim regionima.²⁵⁶ Naši nalazi, kao i prethodni nalazi²⁵⁶ su saglasni sa modelom kortiko-strijato-talamičkog oštećenja u PB prema kome kortikalni regioni imaju smanjenu aktivnost usled deaferencijacije iz talamusa.²⁵⁷ Suprotno tome, povišena funkcionalna povezanost između bazalnih ganglija je opservirana kod nelečenih pacijenata sa PB, što je u skladu sa prethodnom farmakološkom studijom u kojoj su učestvovali zdravi odrasli ispitanici čiji su rezultati pokazali da sulpirid, koji smanjuje dopaminergičku transmisiju, povećava povezanost između kaudatusa, oba talamusa i ventralnog dela moždanog stabla.²⁵⁸

Kod nelečenih pacijenata sa hemiparkinsonizmom pokazana je snižena funkcionalna povezanost prefrontalnog, frontomedijalnog, orbitofrontalnog i prednjeg insularnog korteksa na zahvaćenoj strani sa ipsilateralnim strijatumom i talamusom. Ovi kortikalni regioni pripadaju asocijativnim i limbičkim frontostrijatalnim krugovima. Prefrontalni korteks ima centralnu ulogu u kontroli motorike i predstavlja čvorište u mreži održavanja pažnje.²⁵⁹ Insula koja je ekstenzivno povezana sa drugim kortikalnim regionima, bazalnim ganglijama i talamusom ima različite senzorne i motorne uloge. Insula pripada centralnoj autonomnoj mreži, prima viscerosenzitivne i viceromotorne autonomne projekcije sa periferije, pripada motornom asocijativnom korteksu i ima ulogu u jezičkim i vestibularnim funkcijama. Prednji deo insule ima ulogu u drugim kompleksnim funkcijama, kao što su radna memorija i selektivna vizuelna pažnja. U prethodnim FDG-PET istraživanjima je kod nelečenih pacijenata sa blagom do umerenom PB pokazan hipometabolizam u ekstramotornim frontostrijatalnim regionima u kojima je dopamin glavni transmitter kao što su prefrontalni, orbitofrontalni i prednji cigulatni korteks²⁶⁰ i njihova povezanost sa egzekutivnim funkcijama. Buduća istraživanja koja bi kombinovala nalaze fMR i kognitivnih postignuća trebala bi da ispituju da li smanjena funkcionalna povezanost frontalnih i insularnih regiona kod nelečenih pacijenata sa PB predstavlja osnovu ranog oštećenja egzekutivnih funkcija i pažnje u PB.

Povišena funkcionalna povezanost bazalnih ganglija zapažena kod naših nelečenih pacijenata sa hemiparkinsonizmom nije bila opservirana isključivo u zahvaćenoj hemiferi, već i u „presimptomatskoj” hemisferi sugerise da je poremećaj u povezanosti moždanih regiona prisutan pre pojave simptoma. Slično tome, FDG-PET studije kod pacijenata sa hemiparkinsonizmom su pokazale povišenu ekspresiju obrazaca vezanih za poremećaj motorike u obe hemisphere u poređenju sa zdravim ispitanicima.²⁶¹ Analiza funkcionalne povezanosti dva subregiona putamena je dala interesantne rezultate. Manje zahvaćeni posteriorni putamen nelečenih pacijenata se razlikovao od drugih jedara i pokazao je sličnosti sa nalazom kod pacijenata lečenih dopaminergičkom terapijom. Zapravo, manje zahvaćeni posteriorni putamen je imao povišenu funkcionalnu povezanost sa frontalnim, parijetalnim i okcipitalnim korteksom. Ovakva povišena funkcionalna povezanost se može interpretirati kao kompenzatorni mehanizam u odgovoru na inicijalno nigrostrijatno oštećenje.²⁶² Ovi nalazi ukazuju da je obrazac promena signala na fMR u miru u „presimptomatskoj” hemisferi od značaja u definisanju funkcionalnih promena koje su povezane sa ili prethode pojavi motornih simptoma u PB.

Do sada su samo dve studije^{263,264} ispitivale obrazac moždanog oštećenja na fMR kod nelečenih pacijenata sa PB, ali su u ovim istraživanjima bili uključeni, pored pacijenata sa hemiparkinsonizmom, i pacijenti sa klinički obostranim simptomima. Esposito i sar.²⁶⁴ su, koristeći fastICA algoritam, pokazali sniženu funkcionalnu povezanost u sensorimotornoj mreži suplementarne motorne areje kod 20 nelečenih pacijenata sa PB. Choe i sar.²⁶³ su koristeći regionalni metod homogenizacije kod 7 nelečenih pacijenata sa PB pokazali snižen signal u postcentralnom girusu i povišen signal u angularnom girusu u poređenju sa ZK. Slično našim nalazima, u ovom istraživanju je takođe nađen snižen signal u inferiornom parijetalnom regionu kod nelečenih u odnosu na pacijente lečene dopaminergičkom terapijom ispitivane u *off* fazi.²⁶³ U našem istraživanju nije pokazana izmenjena funkcionalna povezanost sensorimotornog koreksa i suplementarne motorne areje. Moguće objašnjenje za ovakvu diskrepancu u odnosu na nalaze Esposito i sar.²⁶⁴ leži u tome što su u naše istraživanje uključeni isključivo pacijenti sa hemiparkinsonizmom, dok su Esposito i sar.²⁶⁴ uključili takođe i pacijente sa obostranim simptomima koji verovatno imaju više poteškoća u inicijaciji pokreta u odnosu na pacijente sa hemiparkinsonizmom. Delimično neslaganje sa nalazima prethodnih studija se može objasniti i drugim faktorima, uključujući različite veličine uzorka, jačinu magnetnog polja (1.5 vs. 3 T), protokole fMR i statistički metod.

Funkcionalna MR kortiko-strijato-talamičke mreže kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma koji su lečeni dopaminergičkim lekovima pruža jedinstvenu mogućnost ispitivanja efekata dopaminergičke terapije u najranijim fazama bolesti. Lečeni pacijenti u stadijumu hemiparkinsonizma pokazali su sniženu funkcionalnu povezanost u nekim kortikostrijatalnim mrežama i povišenu povezanost u drugim mrežama u poređenju sa nelečenim pacijentima sa PB i ZK, a ovaj obrazac je bio upravo suprotan obrascu koji je opserviran kod nelečenih pacijenata u odnosu na ZK. Lečeni pacijenti sa PB su imali smanjenu funkcionalnu povezanost između strijatuma i talamusa, a povišenu funkcionalnu povezanost između strijatuma i temporalnog korteksa kao i između talamusa i nekoliko sensorimotornih, parijetalnih, temporalnih i okcipitalnih kortikalnih regiona. Do smanjenja funkcionalne povezanosti putamena kod lečenih pacijenata dolazi usled oštećenja prednjeg i zadnjeg dela jedra više zahvaćene hemisfere i posteriornog dela jedra manje zahvaćene hemisfere, što je u saglasnosti sa nalazima *post mortem* studija koje ukazuju na veće smanjenje volumena posteriornog u odnosu na anteriorni putamen u PB.¹ Dodatno, u poređenju sa nelečenim pacijentima, pacijenti lečeni dopaminergičkim lekovima su pokazali sniženu povezanost između zahvaćenog talamusa u ipsilateralnog moždanog stabla i cerebeluma.

Nekoliko fMR studija se bavilo istraživanjem kortiko-strijatalne funkcionalne povezanosti kod pacijenata sa blagom do umerenom PB koji su ispitani u *on* fazi i koji su lečeni dopaminergičkom terapijom. Naši nalazi su u saglasnosti sa rezultatima istraživanja Hacker-a i sar.¹⁶⁵ koji su pokazali značajno smanjene veze strijatuma sa talamusom, moždanim stablom i cerebelumom i povišene veze strijatuma sa sensorimotornim, okcipitalnim i parijetalnim kortikalnim regionima. Različitim stadijumima bolesti (u našoj studiji isključivo pacijenti sa hemiparkinsonizmom, u studiji Hacker-a i sar.¹⁶⁵ i pacijenti u uznapredovalim stadijumima bolesti) može se objasniti manje izražen obrazac snižene povezanosti bazalnih ganglija sa moždanim stablom i cerebelumom u našoj kohorti. U skladu sa tim, gubitak funkcionalne povezanosti između strijatuma i moždanog stabla doveden je u vezu s poremećajima hoda, posturalnom nestabilnošću i frizingom koji predstavljaju manifestacije odmakle faze PB.²⁶⁵

Nalaz povišene funkcionalne povezanosti talamusa i kortikalnih regiona uključujući sensorimotorni korteks kod pacijenata u fazi hemiparkinsonizma lečenih dopaminergičkom terapijom je još jedan značajan nalaz našeg istraživanja. U skorašnjoj fMR studiji na 10 nelečenih pacijenata sa PB je pokazano da je akutna administracija levodope u vezi sa pojačanjem povezanosti u regiji suplementne motorne areje.²⁶⁴ Ovi rezultati su u saglasnosti sa

nalazima povišene aktivnosti u primarnom motornom korteksu na fMR tokom izvođenja motornih zadataka kod pacijenata sa blagom do umerenom formom PB,^{266,267} koja je takođe opisana kod pacijenata sa hemiparkinsonizmom nakon akutne administracije levodope.²⁶⁸ Prema tome, povišena talamo-kortikalna funkcionalna povezanost kod naših lečenih pacijenata sa PB se može interpretirati kao kompenzatorni mehanizam povezan sa hroničnom dopaminergičkom terapijom. U skladu sa tim su prisustvo korelacije između funkcionalne povezanosti i LEDD i kao i nalaz hiperaktivnosti u primarnom motornom korteksu kod pacijenata sa PB i umereno teškom formom levodopom indukovanih diskinezija.²⁶⁹ U skladu sa nalazima prethodnih istraživanja, naši rezultati ukazuju da smanjeni input iz subkortikalne motorne mreže može biti reverzibilan nakon administracije levodope.

I kod lečenih i kod nelečenih pacijenata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma pacijenti sa težim motornim oštećenjem su imali povišenu funkcionalnu povezanost strijatuma i talamusa sa temporalnim, parijetalnim i okcipitalnim kortikalnim regionima. Distribucija promena u mozgu i njihova korelacija sa motornim skorom UPDRS skale otkriva posteriorne čvorove „*default mode*” i vizuelne mreže. U ranijim fMR istraživanjima pokazana je veza između promena funkcionalne povezanosti „*default mode*” mreže i kognitivnih poremećaja²⁷⁰ kao i između promena u vizuelnoj mreži i frizinga u PB.²⁷¹ Povišena povezanost ovih regiona dovodi se u vezu sa pojačanom zavisnošću od vizuoprostornih sposobnosti i procesuiranja vizuelnih informacija tokom motornog planiranja u PB.²⁷² Kod lečenih pacijenata sa PB je takođe opservirana negativna korelacija između funkcionalne povezanosti i motornog UPDRS skora što ukazuje da je povećana funkcionalna povezanost nekih regiona u vezi sa boljim kliničkim nalazom. Buduće studije sa fMR koje bi uključivale pacijente sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma koji su detaljno klinički i kognitivno obrađeni mogu ispitivati druge mreže pored kortiko-strijato-talmičkog kruga da bi se definisala kompenzatorna ili maladaptivna priroda povišene i smanjene funkcionalne povezanosti u ranoj fazi PB.

Pažljiv odabir pacijenata koji su uključeni u istraživanje u početnoj fazi PB sa trajanjem bolesti kraćim od dve godine i sa motornim simptomima ograničenim na polovinu tela koji su upareni sa pažljivo odabranom kontrolnom grupom zdravih ispitanika prema godinama, polu i obrazovanju predstavlja glavnu snagu ovog istraživanja. Takođe, uključivanje novodijagnostikovanih pacijenata koji nisu lečeni dopaminergičkom terapijom predstavlja značajnu prednost našeg istraživanja jer omogućava ispitivanja uticaja dopaminergičke terapije na pojavu različitih simptoma kao i njen uticaj na modulaciju mreža zaslužnih za poremećaj motorike u ranom stadijumu PB. Uključivanjem samo pacijenata sa PB koji nisu bili nosioci neke od mutacija povezanih sa PB, za izuzetkom najčešće heterozigotne mutacije u *GBA* genu, isključuju se potencijalne kliničke specifičnosti monogenskih formi PB. Značajan doprinos predstavlja vrlo detaljna i sveobuhvatna klinička, neuropsihološka i psihijatrijska obrada relativno velikog broja pacijenata, koja omogućava ne samo ispitivanje učestalosti i karakteristika niza simptoma na samom početku bolesti u poređenju sa zdravim ispitanicima, već i procenu njihove uzajamne povezanosti i efekta dopaminergičke terapije. Prospektivni karakter istraživanja omogućava praćenje dinamike i međusobnih odnosa motornih i NMS u prve tri godine (odnosno prvih pet godina za neke elemente) od postavljanja dijagnoze PB.

Specifična prednost dela našeg istraživanja koji se bavio kognitivnim profilom pacijenata u ranoj fazi PB je postavljanje dijagnoze BKP u PB pomoću formalnih kriterijuma nivoa II radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete.⁶⁰ U većini prethodnih studija koje su se bavile ispitivanjem PB-BKP u ranim fazama bolesti, regrutovane grupe pacijenata su pokazivale izvesnu kliničku heterogenost i razlike u odnosu na našu grupu: 1) trajanje bolesti do 5 godina; 2) u nekim studijama, uključujući našu, deo pacijenata je već lečen dopaminergičkom terapijom,^{203,211} i 3) u kohorte su uključeni pacijenti u HY stadijumima >1.^{197,202,208,211} Problem ovog dela istraživanja, koji se ne razlikuje od problema u

sličnim studijama, je selekcija neuropsiholoških testova.⁶⁰ Relativno mala zahvaćenost egzekutivnih funkcija, pažnje i radne memorije je iznenađujuć nalaz našeg istraživanja, koji se može objasniti izborom neuropsiholoških testova koji utiču na procenjenu prevalenciju egzekutivne disfunkcije obzirom da različiti egzekutivni zadaci mere različite komponentne egzekutivnih funkcija.^{204,206,208,273,274}

Prednost dela istraživanja koje se bavilo PKI je raščlanjivanje PKI na podtipove koji su dijagnostikovani od strane iskusnog neurologa specijaliste za bolesti nevoljnih pokreta. Prisustvo ili odsustvo svakog podtipa PKI je ispitano u svakoj godini reevaluacije nakon detaljnog ispitivanja i korišćenjem odgovarajućih formalnih dijagnostičkih kriterijuma.^{119,148,155-158}

Što se tiče neuroradiološkog dela, korelaciona analiza bazirana na semenu je jednostavna ali optimalna statistička metoda za otkrivanje povezanosti kada se može formulisati jaka *a priori* hipoteza za funkcionalnu povezanost malog broja moždanih regiona, čak i kada se uzmu u obzir mali regioni smešteni u dubokoj sivoj masi, kao što je slučaj sa kortiko-strijato-talamičkim mrežama.²⁷⁵ Ovakav pristup je zasnovan na izboru relevantne vremenske serije koja se koristi kao šablon za korelacije što ga čini manje osetljivim na buku i varijabilnost u podacima u poređenju sa drugim fMR pristupima kao što je *ICA*.

U opšta ograničenja našeg istraživanja ubrajaju se potencijalna pristrasnost selekcije ispitanika u terciarnom centru i relativno mali broj nelečenih pacijenata u trenutku uključivanja u studiju.

Potencijalno ograničenje našeg istraživanja psihijatrijskih simptoma PB predstavlja samo upotreba skala za skrining i procenu težine ovih simptoma, dok postavljanje dijagnoze na osnovu DSM klasifikacije nije korišćeno za depresiju, apatiju i anksionost. Zatim, dijagnoza RBD je postavljena na nivou verovatnog RBD pomoću odgovarajućeg upitnika koji nije dovoljno specifičan. Za definitivnu dijagnozu RBD porebno je polisomnografsko ispitivanje koje nije rađeno u našem istraživanju.¹⁵³

Među ograničenja dela istraživanja koje se bavilo ispitivanjem poremećaja ANS ubrajaju se procena autonomne disfunkcije isključivo pomoću upitnika koji zavise od pacijentovog prisećanja, a koji nisu optimalni za prepoznavanje i praćenje simptoma. Takođe, najmanja klinički značajna promena u SCOPA-AUT skorom kao i vrednosti ukupnog skora za blagu, umerenu i tešku autonomna disfunkciju još uvek nisu definisani.

Može se diskutovati potencijalna pristrasnost dobijenih rezultata u našoj neuroradiološkoj studiji zbog izbora analitičkih procedura kao što su korekcija za globalni signal ili istovremena regresija multiplih regiona semena sa ortogonalnim vremenskim serijama. Ipak, prethodna istraživanja su dokazala da ove procedure ne utiču na pouzdanost podataka, već da, suprotno tome, mogu da pokažu razlike koje drugim metodama ne mogu biti uočene.^{166,167} Selekcija regiona semena od interesa u analizi funkcionalne povezanosti može uticati na rezultate. Na primer, podela putamena na anteriorni i posteriorni deo (kako je prikazano od strane Hacker-a i sar.¹⁶⁵) je dovela do malo drugačijih nalaza. Ovakav pristup je omogućio bolje definisanje uloge više i manje zahvaćene hemisfere kod nelečenih i kod pacijenata sa PB na dopaminergičkoj terapiji. Konačno, deo neslaganja između rezultata našeg istraživanja i drugih istraživanja koja su se bavila istim problemom leži u tehničkim problemima. U našem radu je korišćena tehnika okretanja slika da bi se zahvaćena hemisfera izjednačila za sve pacijente, koja nije korišćena u prethodnim studijama.^{263,264} Kada su slike okrenute i za zdrave ispitanike, rezultati se nisu promenili (podaci nisu prikazani). Konačno, u našoj studiji korišćena je jačina magnetnog polja od 1.5 T u poređenju sa jačim magnetnim poljima korišćenim u drugim istraživanjima.

6. ZAKLJUČCI

U našem istraživanju je potvrđeno da je inicijalni simptom kod većine pacijenata sa PB tremor koji se javljao najčešće na ruci. Kvantifikovana je progresija motornih simptoma PB u najranijem motornom stadijumu. Opservirane su sklonost na konverziji tremor dominantnog u nedeterminisani i PIGD fenotip tokom tri godine praćenja, kao i javljanje blagih motornih fluktuacija već u ranom motornom stadijumu bolesti. Fluktuacije motornog odgovora su bile češća komplikacija bolesti u prve tri godine praćenja u odnosu na diskinezije. Kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma koji nisu bili lečeni dopaminergičkom terapijom pokazano je da je hod oštećen ali i dalje simetričan. Među parametrima hoda, dužina koraka je bila dominantno oštećena, dok produženo vreme zamaha verovatno predstavlja predznak posturalne asimetrije u ranoj motornoj fazi bolesti. Specifični laboratorijski, ali ne i klinički parametri, uključujući duže trajanje koraka i za zahvaćenu i za nezahvaćenu nogu tokom tri prolaza elektronskom trakom uobičajenom brzinom (u odnosu na pacijente koji neće razviti frizing koji su pokazali izvesno ubrzanje prilikom tri prolaza) mogu biti od koristi već na samom početku PB za diskriminaciju pacijenata koji će razviti frizing u prvih pet godina trajanja bolesti. Buduće prospektivne studije sa pacijentima u ranoj fazi PB su potrebne da bi se definisao prirodni tok napredovanja motornih fluktuacija i poremećaja hoda na većim grupama pacijenata, njihov odgovor na terapiju i eventualni neuroprotektivni, a ne samo simptomatski efekat dopaminergičkih lekova u ranoj fazi bolesti. Da bi se parametri hoda koristili kao biološki marker, odnosno laboratorijski test, potrebno je validirati dobijene rezultate u velikim prospektivnim studijama.

BKP koji zahvata više kognitivnih domena bio je relativno čest u inicijalnom motornom stadijumu PB. BKP u PB je bio povezan sa većom prevalencijom depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja u poređenju sa kognitivno normalnim pacijentima u raznoj fazi PB. U saglasnosti sa prethodnim istraživanjima je nedostatak jasnih kognitivnih podtipova kada su za dijagnozu PB-BKP korišćeni kriterijumi radne grupe Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete. Ovi kriterijumi, kao i selekcija neuropsiholoških testova zahtevaju longitudinalnu evaluaciju da bi se odredio njihov prognostički značaj. Tokom praćenja pokazana je progresija kognitivnih poremećaja u multiplim domenima u ranoj fazi PB. Klaster analizom definisani difuzni fenotip je imao bržu progresiju kognitivnih poremećaja u odnosu na predominantno motorni fenotip. Difuzni fenotip, koji karakterišu i izraženiji urinarni simptomi, verovatno predstavlja maligniju formu PB, što je u skladu sa prethodnim studijama u kojima je korišćena klaster analiza, ali su dalja prospektivna istraživanja na velikom broju pacijenata potrebna da bi se definisali fenotipski podtipovi PB.

U našem istraživanju je potvrđena visoka učestalost NPS u inicijalnom motornom stadijumu PB. Prisustvo apatije, noćnih problema sa spavanjem i prekomerne dnevne pospanosti je bilo prediktivno za odvajanje ispitanika u grupu obolelih od PB u odnosu na ZK. Kognitivni poremećaji mogu da utiču na javljanje NPS. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da NPS mahom nisu povezani sa uzimanjem dopaminergičke terapije, čime se naglašava potreba za boljim razumevanjem patofizioloških mehanizama koji leže u osnovi javljanja ovih simptoma. Prospektivna analiza NPS tokom prve tri godine trajanja bolesti je pokazala povećanje učestalosti i težine NPS tokom vremena. Depresivnost, apatija i halucinacije su progredirale vremenom, što nije bio slučaj sa anksioznošću. Slično tome, poremećaji spavanja uključujući poremećaje noćnog spavanja, RBD i prekomernu dnevnu pospanost, su bili blagi, ali su progredirali u pogledu učestalosti i težine tokom tri godine praćenja. Skrining NPS koji se javljaju u ranoj PB kao i poremećaja spavanja je neophodan za bolje prepoznavanje i planiranje terapijskog pristupa.

Učestalost i kompleksnost podtipova PKI u ranoj fazi PB se povećavala tokom prvih pet godina praćenja. Specifični faktori rizika su identifikovani za svaki podtip PKI što ukazuje na heterogenost ovog poremećaja.

Simptomi disautonomije su bili blagi ali česti u inicijalnom motornom stadijumu PB i napredovali su u pogledu učestalosti i težine, naročito unutar prve dve godine od postavljanja dijagnoze. Nemotorni, naročito psihijatrijski simptomi bili su povezani sa različitim aspektima autonomne disfunkcije, podržavajući nemotorno grupisanje (klasterovanje) u PB. Uticaj dopaminerigičke terapije na simptome disautonomije je bio ograničen, sa izuzetkom simptoma kardiovaskularne disfunkcije, što ukazuje da je oštećenje ANS integralni deo inicijalne motorne faze PB.

Kvalitet života je kod pacijenata u inicijalnom motornom stadijumu PB u svim ispitivanim domenima bio lošiji u odnosu na ZK, a bolji u odnosu na pacijente sa uznapredovalom PB. NMS, naročito depresija i anksioznost, ali ne i poremećaji spavanja, su bili značajni prediktori lošijeg kvaliteta života.

Prisustvo heterozigotne mutacije u genu za *GBA* kod pacijenata u ranoj fazi PB povezano je sa težim kliničkim manifestacijama i bržom progresijom u ranoj fazi bolesti, dominantno na planu kognitivnog funkcionisanja.

Funkcionalne abnormalnosti kortiko-strijato-talamičkih mreža su bile prisutne kod pacijenata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma, prethodile su pojavi motornih simptoma na suprotnoj strani tela i bile su podložne promenama pod dejstvom levodope. Levodopa kod pacijenata u inicijalnoj fazi PB verovatno utiče na kompenzatorne mehanizme kojima se nadomešćuju rana funkcionalna oštećenja među kojima je i povećanje funkcionalne povezanosti talamusa. Prednosti fMR u odnosu na PET za ispitivanje funkcionalnih promena su manja varijabilnost koja nastaje usled problema vezanih za izvođenje zadataka, manje komplikovana akvizicija i standardizacija snimaka, veća dostupnost i neinvazivnost. Funkcionalna MR u budućnosti može biti korišćena kao dopunski test u kliničkim studijama za nove antiparkinsonske lekove kod pacijenata u ranoj fazi PB.

7. LITERATURA

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-2066.
2. Kostic VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. *CIBIF, Beogr*. 1998.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-480.
4. de Rijk M, Breteler M, Graveland G, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. *Neurology*. 1995;45(12):2143-2146.
5. Twelves D, Perkins KSM, Uk M, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19-31.
6. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, et al. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol*. 2000;57(4):507/512.
7. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-1622.
8. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the Inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-844.
9. Reed X, Bandrés-Ciga S, Blauwendraat C, Cookson MR. The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019;124(12):230-239.
10. Marco EV De, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung H. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *NEJM*. 2009;361(17):1651-1661.
11. Kresojevic N. Učestalost i specifičnost ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod homozigotnih i heterozigotnih nosilaca mutacije gena za glukocerebrozidazu. *Med Fak Univ u Beogradu*. 2016.
12. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease a review. *JAMA Neurol*. 2020;323(6):548-560.
13. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-840.
14. Braak H, Del K, Rüb U, Vos RAI De, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
15. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-462.
16. Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
17. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1150-1157.
18. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016;31(8):1095-1102.
19. Schneider SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism – review of the literature. *Mov Disord*. 2017;32(11):1504/1523.
20. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115(4):437-444.
21. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*.

- 2008;115(4):399-407.
22. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601.
 23. Berg D, Postuma R, Adler C, Bloem B, Al. E. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611.
 24. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170.
 25. Rascovsky K, Hogdes JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-2477.
 26. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-676.
 27. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/ gait difficulty groups with the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: comparison With the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord Clin Pr*. 2013;28(5):668-670.
 28. Svetel M, Kostic VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260(1):131-137.
 29. Alcalay R, Mejia-Santana H, Tang MX, et al. Motor phenotype of LRRK2 G2019S carriers in early-onset Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2016;66(12):1517-1522.
 30. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*. 1998;13(6):885-894.
 31. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(8):1123-1130.
 32. Stojkovic T, Stefanova E, Soldatovic I, et al. Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1320-1327.
 33. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-1534.
 34. Hariz G, Forsgren L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(1):20-27.
 35. Van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(1):51-58.
 36. Fereshtehnejad SM, Romanets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol*. 2015;72(8):863-873.
 37. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017;140(7):1959-1976.
 38. Pablo-Fernandez E De, Leews AJ, Holton JL, Warne TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2019;74(4):470-479.
 39. Berg D, Adler CH, Bloem BR, et al. Movement Disorder Society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1643-1646.

40. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:796-802.
41. Kostic VS. *Parkinsonova Bolest i Parkinsonizmi.* Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
42. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-442.
43. Malek N, Kanavou S, Lawton MA, et al. L-dopa responsiveness in early Parkinson's disease is associated with the rate of motor progression. *Park Relat Disord.* 2019;65(5):55-61.
44. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;24:1815-1820.
45. Geurts ACH, Boonstra TA, Voermans NC, Diender MG, Weerdesteyn V, Bloem BR. Assessment of postural asymmetry in mild to moderate Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2011;33(1):143-145.
46. Huang X, Mahoney JM, Lewis MM, Guangwei D, Piazza SJ, Cusumano JP. Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2013;35(3):373-377.
47. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2010;31:256-260.
48. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-281.
49. Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70(20):1916-1925.
50. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57-64.
51. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014;29(2):195-202.
52. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Al. E. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: A Prospective Cohort Study. *Mov Disord.* 2018;33(3):391-397.
53. Pablo-Fernandez E De, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner T. Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA.* 2017;74(8):970-976.
54. Weintraub D, Papay K, Siderof A, PPMI for the. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2013;80(2):176-180.
55. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, et al. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):76-82.
56. De la Riva P, Smith K, Xie S, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology.* 2014;83(12):1096-1103.
57. Williams-Gray C, Foltynie T, Brayne C, Robbins T, Barker R. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130(7):1787-1798.
58. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(9):1272-1277.
59. Anang J, Gagnon J, Bertrand J, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a

- prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(14):1253-1260.
60. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society task force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-356.
 61. Hong JY, Sunwoo MK, Chung SJ, et al. Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(7):1739-1743.
 62. Purri R, Brennan L, Rick J, et al. Subjective cognitive complaint in Parkinson's disease patients with normal cognition: canary in the coal mine? *Mov Disord*. 2020;Jun 10. doi:10.1002/mds.28115
 63. Park JH, Lee SH, Kim Y, Park S-W, Byeon GH, Jang J-W. Depressive symptoms are associated with worse cognitive prognosis in patients with newly diagnosed idiopathic Parkinson disease. *Psychogeriatrics*. 2020;Aug 24. doi:10.1111/psyg.12601
 64. Santangelo S, Vitale C, Trojano L, et al. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):253-260.
 65. Zhu J, Zhong M, Yan J, et al. Nonmotor symptoms affect sleep quality in early-stage Parkinson's disease patients with or without cognitive dysfunction. *Front Neurol*. 2020;(11):292.
 66. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011;26(6):1022-1031.
 67. Mollenhauer B, Trautmann E, Sixel-Doring F, et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology*. 2013;81(14):1226-1234.
 68. Bugalho P, Paiva T. Dream features in the early stages of Parkinson's Disease. *J Neural Transm*. 2011;118(11):1613-1619. doi:10.1007/s00702-011-0679-5
 69. Chahine LM, Daley J, Horn S, et al. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2013;19(10):859-863.
 70. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(7):919-927.
 71. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-189.
 72. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 2005;46(2):227-232.
 73. Dissanayaka NNW, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017;36(3):63-68.
 74. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, van Charante EPM, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2015;30(6):759-769.
 75. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(1):35-41.
 76. Zhou Z, Muller M, Kanel P, et al. Apathy rating scores and β -amyloidopathy in Parkinson disease patients at risk for cognitive decline. *Neurology*. 2020;94(4):e376-e383.
 77. Martin GP, McDonald KR, Allsop D, Diggle PJ, Leroi I. Apathy as a behavioural

- marker of cognitive impairment in Parkinson's disease: a longitudinal analysis. *J Neurol*. 2019;267(1):214-227.
78. Yoo HS, Lee S, Chung SJ, et al. Clinical and striatal dopamine transporter predictors of mild behavioral impairment in drug-naive Parkinson disease. *Clin Nucl Med*. 2020;45(11):e463-e468.
 79. Lenka A, Pagonabarraga J, Pal PK, Bejr-Kasem H, Kulisvesky J. Minor hallucinations in Parkinson disease: a subtle symptom with major clinical implications. *Neurology*. 2019;93(6):259-266.
 80. Clegg BJ, Duncan GW, Khoo TK, et al. Categorising visual hallucinations in early Parkinson's disease. *J Park Dis*. 2018;8(3):447-453.
 81. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):121-128.
 82. Tholfson LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes O-B, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology*. 2016;88(4):352-358.
 83. Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agubdez JA, Jimenez-Jimenez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology*. 2019;92(20):948-964.
 84. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(22):1941-1946.
 85. Amara AW, Chahine LM, Caspell-garcia C, et al. Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Neurology*. 2017;88(8):653-662.
 86. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(2):121-127.
 87. Weintraub D, Koester J, Potenza M, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2015;67(5):589-595.
 88. Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, et al. Impulse control disorders in Parkinson and RBD: a longitudinal study of severity. *Neurology*. 2019;93(7):e675-e687.
 89. Erga AH, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF. Evolution of impulsive-compulsive behaviors and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2020;267(1):259-266.
 90. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal Autonomic Symptoms and Signs in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord*. 2013;28(5):597-604.
 91. Muller B, Larsen J, Wentzel-Larsen T, Skeie G, Tysnes O, Group for TPS. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord*. 2011;26(1):65-72.
 92. Alonso A, Huang X, Mosley TH, Chen H, Milton PS, Hill C. Heart rate variability and the risk of Parkinson's disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Neurol*. 2015;77(5):877-883.
 93. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden S, Stiggelbout A, van Hilten B. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:333-341.
 94. Nolano M, Iodice R, Stancanelli A, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and L-dopa – treated PD patients. *Neurology*. 2017;89(8):776-784.
 95. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A. Degeneration of Cardiac Sympathetic Nerve Begins in the Early Disease Process of Parkinson's Disease. *Brain Pathol*. 2007;17(1):24-30.
 96. Goldstein D, Holmes C, Sharabi Y, Wu T. Survival in synucleinopathies: A prospective cohort study. *Neurology*. 2015;85(18):1554-1561.
 97. Fanciulli A, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in alpha-

- synucleinopathies. *Eur J Neurol*. 2012;20(2):231-235.
98. D'lorio A, Vitale C, Piscopo F, et al. Impact of anxiety, apathy and reduced functional autonomy on perceived quality of life in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017;43:114-117.
 99. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Park Relat Disord*. 2014;20(10):1071-1075.
 100. Qin Z, Zhang L, Sun F, et al. Depressive symptoms impacting on health-related quality of life in early Parkinson's disease: results from Chinese l-dopa exposed cohort. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(9):733-737.
 101. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Quality of life and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: does subtype matter? *J Park Dis*. 2014;4(3):331-336.
 102. Wu Y, Guo X, Wei Q, et al. Non-motor symptoms and quality of life in tremor dominant vs postural instability gait disorder Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(5):330-337.
 103. Qin Z, Zhang L, Sun F, et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Park Relat Disord*. 2009;15(10):767-771.
 104. Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes O-B. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2013;19(11):1027-1032.
 105. Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G, Group TPS. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004;19(1):22-28.
 106. Stanković I, Stefanova E, Žiropadja L, Mijajlović M, Pavlović A, Kostić VS. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015;262(3):689-695.
 107. Wang X, Zhang Y, Zhu C, et al. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019;40(12):2479-2489.
 108. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D28K immunohistochemistry. *Brain*. 1999;122(Pt 8):1421-1436.
 109. Blazejewska AI, Schwarz ST, Pitiot A, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology*. 2013;81(6):534-540.
 110. Sarasso E, Agosta F, Piramide N, Filippi M. Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature. *J Neurol*. 2020;May 6. doi:10.1007/s00415-020-09863-8
 111. Bajaj S, Krismer F, Palma J, et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189897.
 112. Scherfler C, Göbel G, Müller C, et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology*. 2016;86:1242-1249.
 113. Helms G. Segmentation of human brain using structural MRI. *MAGMA*. 2016;29(2):111-124.
 114. Donzuso G, Agosta F, Canu E, Filippi M. MRI of motor and nonmotor therapy-induced complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2020;35(5):724-740.
 115. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*.

- 2009;30(6):1222-1226.
116. Luo C, Song W, Chen Q, et al. Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *Neurobiol Aging*. 2014;35(2):431-441.
 117. Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2009;460(1):6-10.
 118. Filippi M, Sarasso E, Agosta F. Resting-state functional MRI in parkinsonian syndromes. *Mov Disord Clin Pr*. 2019;6(2):104-117.
 119. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders. *Washington, DC*. 2000.
 120. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society task force. *Mov Disord*. 2007;22(16):2314-2324.
 121. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Calne D, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987:153-164.
 122. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with parkinsonism. *Park Relat Disord*. 2000;6(3):165-170.
 123. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the Freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(5):655-661.
 124. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up and go" test: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-148.
 125. Radovanovic S, Jovicic M, Maric NP, Kostic V. Gait characteristics in patients with major depression performing cognitive and motor tasks while walking. *Psychiatry Res*. 2014;217:39-46.
 126. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-2653.
 127. Chaudhuri KR, Martinez-martin P, Schapira AH V, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease : the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21(7):916-923.
 128. Martinez-Martin P, Schapira AH V, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using Nonmotor symptoms questionnaire in 545 Patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1623-1629.
 129. Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189 - 198.
 130. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Al. E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1078 - 1085.
 131. Robbins T, James M, Owen A, Sahakian B, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*. 1994;5:266-281.
 132. Golden C, Freshwater S. The Stroop Color and Word Test. *Wood Dale, Stoelting Co*. 1998.
 133. Benton A. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968;6:53-60.
 134. Werheid K, Hoppe C, Thone A, Muller U, Müngersdorf M, von Cramon D. The

- Adaptive Digit Ordering Test: clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17:547–565.
135. Reitan R. Validity of the trail-making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Ski*. 1958;8:271–276.
 136. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test scoring booklet. *Philadelphia Lea Febiger*. 1983.
 137. Lezak M. Neuropsychological assessment. *New York Oxford Univ Press*. 2004.
 138. Shulmann K. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993;8:487–496.
 139. Hooper H. Hooper HE: Revision of the Manual for the Hooper Visual Organization Test (HVOT). *Los Angeles, West Psychol Serv*. 1983.
 140. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
 141. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
 142. Starkstein S, Mayberg H, Preziosi T, Al. E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:134-139.
 143. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007;22(8):1077-1092.
 144. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord*. 2011;26(3):407-415.
 145. Visser M, Verbaan D, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22(15):2221-2228.
 146. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Al. E. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–2314.
 147. Weintraub D, Stewart S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP). *Mov Disord*. 2011;24(10):1461-1467.
 148. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004;19(4):397-405.
 149. Marinus J, Visser M, Van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*. 2003;26(8):1049-1054.
 150. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heindel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-2393.
 151. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2010;25(16):2704-2716.
 152. Stiasny-Kolster K, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, et al. Diagnostic value of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2015;16(1):186-189.
 153. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed Daren, IL. 2014:2014.
 154. Marković V. Kliničko-morfološki korelati poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti - doktorska disertacija. *Med Fak Univ u Beogradu*. 2017.
 155. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1254-1257.

156. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JMR, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(6):242-248.
157. Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry*. 2010;15(6):560-573.
158. Giovannoni G, O'Sullivan J, Turner K, Manson A, Lees A. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423-428.
159. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM. Assessment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-1312.
160. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 1999;4(3):241-248.
161. Žiropada L, Stefanova E, Potrebić A, Kostić VS. Quality of life in Serbian patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 2009;18(7):833-839.
162. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Aging*. 1997;26(5):353-357.
163. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825-841.
164. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci*. 2005;360(1457):1001-1013.
165. Hacker C, Perlmutter J, Criswell S, Ances B, Snyder A. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*. 2012;135(Pt12):3699-3711.
166. Martino A Di, Scheres A, Margulies DS, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cereb Cortex*. 2008;18(12):2735-2747.
167. Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage*. 2007;37(2):579-588.
168. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, eds. *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford University Press,; 2001.
169. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113.
170. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-851.
171. McLaren DG, Kosmatka KJ, Kastman EK, Bendlin BB, Johnson SC. Rhesus macaque brain morphometry : a methodological comparison of voxel-wise approaches. *Methods*. 2010;50(3):157-165.
172. Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51(1):103-114.
173. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-1505.
174. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002;15(1):1-25.
175. Marin R, Biedrzycki R, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143-162.
176. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A,

- Group TS. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008;23(13):1889-1896.
177. Monje MHG, Sanchez-Ferro A, Pineda-Pardo JA, Vela-Desojo L, Alonso-Frech F, Obeso JA. Motor onset topography and progression in Parkinson's disease: the upper limb is first. *Mov Disord.* 2021;(January). doi:10.1002/mds.28462
 178. Schrag A, Quinn N, Quinn CNP. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain.* 2000;123(Pt 11):2297-2305.
 179. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Mov Disord.* 2019;34(8):1174-1183.
 180. Den Van Heuvel L, Evers LJW, Meinders MJ, et al. Estimating the effect of early treatment initiation in Parkinson's disease using observational data. *Mov Disord.* 2021;36(2):407-414.
 181. Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratricc G. Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1991;103(1):51-54.
 182. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's Disease. *Mov Disord.* 1998;13(3):428-437.
 183. Stolze H, P K-BJ, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):289-297.
 184. Lord S, Galna B, Coleman S, Burn D, Rochester L. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(5):634-639.
 185. Verghese J, Robbins AM, Holtzer AR, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1244-1251.
 186. Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's Disease: a posturographic study. *Mov Disord.* 2003;18(6):652-658.
 187. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci.* 2003;212(1-2):47-53.
 188. Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord.* 2006;21(7):950-957.
 189. Herman T, Shema-Shiratzky S, Arie L, Giladi N, Hausdorff JM. Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: findings from a 5-year prospective study. *Park Relat Disord.* 2019;60:98-104.
 190. Ou R, Wei Q, Cao B, et al. Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2018;8(3):e00931.
 191. Banks ASJ, Bayram E, Shan G, LaBelle D, Bluett B. Non-motor predictors of freezing of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2019;68:311-316.
 192. Zhang H, Yin X, Ouyang Z, et al. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. *Med.* 2016;95(26):e4056.
 193. Galna B, Lord S, Burn DJ, Rochester L. Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype. *Mov Disord.* 2015;30(3):359-367.
 194. Erro R, Picillo M, Vitale C, et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):14-17.

195. Erro R, Vitale C, Amboni M, et al. The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e70244.
196. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey CS, et al. Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: the PPMI cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):78-88.
197. Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using MDS Task Force PD-MCI criteria. *Mov Disord*. 2013;28(14):1972-1979.
198. Litvan I, Aarsland D, Adler C, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-1824.
199. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21(9):1343-1349.
200. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-1069.
201. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Group for the NPS. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-1126.
202. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(6):601-606.
203. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(5):626-633.
204. Yarnall A, Breen D, Duncan G, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014;82(4):308-316.
205. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(3):550-560.
206. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(8):1239-1245.
207. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;27(9):1129-1136.
208. Pfeiffer H, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(5):307-318.
209. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):580-586.
210. Brønnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*. 2011;25(1):114-124.
211. Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Aging*. 2013;42(5):567-576.
212. Hanna-Pladdy B, Jones K, Cabanban R, Pahwa R, Lyons KE. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013;3(1):168-178.
213. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(11):2958-2969.

214. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(3):e17846.
215. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The Interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(14):2496-2503.
216. Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol*. 2010;257(2):217-223.
217. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Alexithymia is associated with depression in de novo Parkinson's disease. *Psychother Psychosom*. 2011;80(4):251-253.
218. Antonini A, Siri C, Santangelo G, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):464-468.
219. Erro R, Santangelo G, Picillo M, et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naïve PD patients. *J Neurol*. 2012;259(9):1808-1813.
220. Cubo E, Benito-León J, Coronell C, Armesto D, Group on behalf of the AS. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO Study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):48-55.
221. Dlay JK, Duncan GW, Khoo TK, et al. Progression of neuropsychiatric symptoms over time in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain Sci*. 2020;10(2):78. doi:10.3390/brainsci10020078
222. Kim HJ, Park SY, Cho YJ, et al. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):200-204.
223. Diederich NJ, Pieri V, Hipp G, Rufra O, Blyth S, Vaillant M. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. *Mov Disord*. 2010;25(7):882-887.
224. Rolinski M, Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson PR, et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):560-566.
225. Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson disease patients. *Sleep Med*. 2013;14(10):1035-1037.
226. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(11):1048-1054.
227. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):387-391.
228. Zhu K, Hilten JJ Van, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016;33:51-57.
229. Xu Z, Anderson KN, Saffari SE, et al. Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study. *J Neurol*. 2020;Aug 17. doi:10.1007/s00415-020-10140-x
230. Stefansdottir S, Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Subjective sleep problems in patients with early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(12):1575-1581.
231. Spalletta G, Robinson RG, Cravello L, et al. The early course of affective and cognitive symptoms in de novo patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014;261(6):1126-1132.
232. Tholfson L, Larsen J, Schulz J, Tysnes O, Gjerstad M. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(2):162-168.
233. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, et al. Correlates of excessive daytime

- sleepiness in de novo Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1371-1381.
234. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2018;91(3):e189-e201.
235. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):317-324.
236. Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol.* 2011;69(6):986-996.
237. Kon T, Ueno T, Haga R, Tomiyama M. The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: a 2- year longitudinal retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018;8(8):e01036.
238. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(8):864-870.
239. Martini A, Weis L, Fiorenzato E, et al. Impact of cognitive profile on impulse control disorders presence and severity in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2019;10:266.
240. Martini A, Lago DD, Edelstyn NMJ, Grange JA, Tamburin S. Impulse control disorder in Parkinson's disease: a meta-analysis of cognitive, affective, and motivational correlates. *Front Neurol.* 2018;9:654.
241. Kim J Bin, Kim B-J, Koh S-B, Park K-W. Autonomic dysfunction according to disease progression in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2014;20(3):303-307.
242. Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Al. E. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):788-795.
243. Kim J, Oh Y-S, Lee K-S, Kim Y-I, Yang D-W, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology.* 2012;79:1323-1331.
244. Zhu K, Hilten JJ Van, Marinus J. Associated and predictive factors of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2016;263(6):1215-1225.
245. Deng X, Xiao B, Li H, Yew-long L, Chew L, Al. E. Sexual dysfunction is associated with postural instability gait difficulty subtype of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2015;262(11):2433-2439.
246. Maetzler W, Karam M, Fruhmann M, Tanja B. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2014;122(3):419-425.
247. Erro R, Picillo M, Vitale C, Palladino R, Amboni M, Al. E. Clinical clusters and dopaminergic dysfunction in de-novo Parkinson disease. *Park Relat Disord.* 2016;28:137-140.
248. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2016;Suppl 1:S41-6.
249. Park H, Kim J, Oh Y, et al. Autonomic nervous system dysfunctions in patients with Parkinson disease having depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(1):11-17.
250. Rana AQ, Paul DA, Qureshi AM, et al. Association between nocturia and anxiety in Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2015;37(7):563-567.
251. Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, et al. Association of GBA mutations and the E326K polymorphism with motor and cognitive progression in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(10):1217-1224.
252. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain.*

- 2013;136(2):392-399.
253. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. GBA variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(1):95-102.
 254. Petrucci S, Ginevrino M, Trezzi I, et al. GBA-related Parkinson's disease: dissection of genotype-phenotype correlates in a large Italian cohort. *Mov Disord.* 2020;35(11):2106-2111.
 255. Yoon J, Kim J, Jang W, et al. Gender differences of nonmotor symptoms affecting quality of life in Parkinson disease. *Neurodegener Dis.* 2017;17(6):276-280.
 256. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14(5):783-801.
 257. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-375.
 258. Honey GD, Suckling J, Zelaya F, et al. Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. *Brain.* 2003;126(Pt 8):1767-1781.
 259. Sohn M-H, Ursu S, Anderson JR, Stenger VA, Carter CS. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(24):13448-13453.
 260. Polito C, Berti V, Ramat S, et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol.* 2012;33(1):206.e29-206.e39.
 261. Tang CC, Poston KL, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2010;30(3):1049-1056.
 262. Seibyl JP, Marek JKL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic (123I)beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995;38(4):589-598.
 263. Choe I-H, Yeo S, Chung K-C, Kim S-H, Lim S. Decreased and increased cerebral regional homogeneity in early Parkinson's disease. *Brain Res.* 2013;1527:230-237.
 264. Esposito F, Tessitore A, Giordano A, et al. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naïve patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain.* 2013;136(Pt 3):710-725.
 265. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Postural instability in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2013;27(2):97-112.
 266. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain.* 2000;123(Pt 2):394-403.
 267. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2250-2259.
 268. Oechsner M, Weiller C, Bu C. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain.* 2003;126(Pt 2):451-461.
 269. Rascol O, Sabatini U, Brefel C, et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain.* 1998;121(Pt 3):527-533.
 270. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neur.* 2012;79(23):2226-2232.
 271. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Park Relat Disord.* 2012;18(6):781-787.
 272. Helmich RC, Lange FP De, Bloem BR, Toni I. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2007;45(10):2201-2215.

273. Mckinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(2):268-277.
274. Kudlicka A, Clare L, Hindle J V. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2011;26(13):2305-2315.
275. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci.* 2010;4:8.

SPISAK SKRAĆENICA

- ACE-R - Addenbrooke-ov kognitivni test - revidirana verzija (eng. *revised version of Addenbrooke's Cognitive Examination*)
- ANS - autonomni nervni sistem
- ANCOVA - analiza kovarijanse
- AS - Skala apatije (eng. *Apathy Scale*)
- BDI - Beck-ova skala depresivnosti
- BNT - Bostonski test konfrontacionog imenovanja (eng. *Boston Naming Task*)
- CANTAB - Kompjuterizovana neuropsihološka baterija testova iz Kembriđža (engl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*)
- CFT - Test kategorijalne fluentnosti (eng. *Category Fluency Test*)
- DA-LEDD - ekvivalentna dnevna doza dopaminskih agonista
- DJ1 (PARK7) - gen koji kodira za deglikazu DJ-1
- DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - četvrta edicija (eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition*)
- fMRI - Funkcionalna magnetna rezonancija
- GBA - gen koji kodira za β -glukocerebrozidazu
- HY - Hoehn i Yahr skala (eng. *Hoehn and Yahr*)
- HARS - Hamilton-ova skala anksioznosti (eng. *Hamilton Anxiety Rating Scale*)
- HDRS - Hamilton-ova skala depresivnosti (eng. *Hamilton Depression Rating Scale*)
- KT - kompjuterizovana tomografija
- LEDD - levodopa ekvivalentna dnevna doza (eng. *Levodopa Equivalent Daily Dose*)
- LRRK2 - eng. *leucine rich repeat serine/threonine protein kinase 2*
- LT - Lewy-jeva tela
- MDS - Internacionalno društvo za PB i nevoljne pokrete (eng. *International Parkinson and Movement Disorder Society*)
- MDS-UPDRS - Unificirana skala Parkinsonove bolesti preporučena od strane Međunarodnog društva za PB i nevoljne pokrete (eng. *Movement Disorder Society–Unified Parkinson Disease Rating Scale*)
- MIBG - metaiodbenzilvanidin
- MMSE - Mini mental test (eng. *Mini Mental State Examination*)
- MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
- MR - magnetna rezonancija
- NMS - nemotorni simptomi
- NMSQuest - Skala za procenu nemotornih simptoma (eng. *Nonmotor symptom questionnaire*)
- NOI - Neuropsihijatrijski upitnik (eng. *Neuropsychiatric Inventory*)
- PB- Parkinsonova bolest
- SN - *substantia nigra*
- PDQ-39 - (eng. *Parkinson's Disease Questionnaire*)
- PDQ-39ZI - PDQ-39 zbirni index skor
- PINK1 - gen koji kodira za PTEN-indukovanu putativnu kinazu 1
- QUIP - Upitnik za impulsivno-kompulzivni poremećaj u PB (eng. *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*)
- RBD - poremećaj spavanja u REM fazi (eng. *REM sleep behavior disorder*)
- RBD-SQ - Upitnik za skrining RBD (eng. *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*)
- REM spavanje - spavanje sa brzim pokretima očiju (eng. *rapid eye movements*)
- SCOPA-AUT - Skala za procenu ishoda u PB- autonomni simptomi (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic*)

SCOPA-DS - Skala za procenu ishoda u PB - dnevna pospanost (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease - Daytime sleepiness*)

SCOPA-NS - Skala za procenu ishoda u PB - noćno spavanje (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease - Nighttime Sleep*)

SCOPA-PC- Skala za procenu ishoda u PB- psihijatrijske komplikacije (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease - Psychiatric Complications*)

SCOPA-SLEEP - Skala za procenu ishoda u PB - problemi spavanja (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease - Sleep*)

SD - standardna devijacija

TMT-A - Test nizova brojeva (eng. *Trail Making Test A*)

VPS-35 – gen koji kodira za *vacuolar protein sorting-associated protein 35*

ZK - zdrave kontrole

PB-RBD - pacijenti sa Parkinsonovom bolešću i poremećajem spavanja u REM fazi

tremor-D - tremor dominantna forma Parkinsonove bolesti

PIGD - eng. *Postural Instability Gait Disorder*

PIGD-D - forma Parkinsonove bolesti sa dominantnom posturalnom nestabilnošću i poremećajem hoda

PB-KN - Parkinsonova bolest - kognitivno neoštećeni pacijenti

PB-BKP - Parkinsonova bolest sa kognitivnim poremećajem

PRILOZI

Prilog 1. Originalni upitnik za prikupljanje osnovnih demografskih i kliničkih podataka pacijenata sa PB

Demografski podaci

Ime i prezime _____	Datum testiranja _____
Adresa _____	Datum rođenja _____
Telefon _____	Levoruk/desnoruk _____
Pol: M Ž	Godine obrazovanja _____

Faktori rizika

Pušenje kutija/godina _____	NE	DA
Život u seoskom okruženju godina _____	NE	DA
Izloženost herbicidima/pesticidima	NE	DA
Korišćenje bunarske vode	NE	DA

Lična i porodična anamneza

Lična anamneza _____		
Porodična istorija za PB	DA	NE
Srodnik prvog stepena početka _____	Roditelj (otac,majka)	Godine
početka _____	Brat ili sestra	Godine
Srodnik drugog stepena početka _____	_____	Godine

Početak bolesti

Starost na početku bolesti _____	Trajanje bolesti _____			
Asimetričan početak	DA NE	Strana na kojoj je počela PB	D	L
Prvi simptomi:	1. Na ruci	2. Na nozi	3. Na ruci i nozi	
Inicijalni simptomi i znaci	1. Tremor		2. Sporost	
	3. Ukočenost		4. Odsustvo sinkinetskih pokreta	
	5. Bol		6. Izmenjen rukopis	
8. _____	7. Otežan hod			

Terapija

Th započeta nakon prvih simptoma (meseci) _____	Trajanje terapije (meseci) _____		
Inicijalni odgovor na levodopu	1. Odličan	2. Dobar/umeren	3. Slab/nikakav
Aktuelna Th (i doze) _____			
Aktuelni odgovor na levodopu	1. Odličan	2. Dobar/umeren	3. Slab/nikakav

Aktuelni odgovor na terapiju (%) _____
 Nakon koliko vremena je prestao Th odgovor (u mesecima) _____
 Total LDE (trenutno) _____

Aktuelna simptomatologija

Motorni fenotip

Tremor-dominantni
 Akinetsko-rigidni
 Posturalna nestabilnost sa poremećajim hoda
 Neodređen

Autonomni poremećaji

GIT 1. Opstipacija 2. Gastrične smetnje 3. _____
 Urinarni 1. Učestalo mokrenje 2. Nokturija 3. Urgencija 4. Inkontinencija
 Impotencija NE DA druga erektilna difunkcija _____
 KVS NE ortostatska hipotenzija drugo
 Znojenje NE DA (preterano znojenje)

Problemi sa spavanjem

Noćni 1. Inicijalna insomnia 2. Poremećaj sna tokom noći
 3. Terminalna insomnija 4. Košmarni snovi
 5. RBD
 Dnevni 0. nema 1. prekomerna dnevna pospanost 2. ataci spavanja
 Sleep benefit NE DA

Komplikacije

Motorne komplikacije

Diskinezije NE DA
 Vrsta: Horea Distonija Balizam Mioklonus Drugo
 Tip: Peak-of-dose End-of-dose (i jutarnja distonija) Bifazične Square
 Latenca (u mesecima): od prvih simptoma _____; od započinjanja terapije _____
 Onesposobljenost Nema Blaga Umerena Teška

Fluktuacije

Tip Wearing-off On-off odložen ON No on
 Latenca (u mesecima): od prvih simptoma _____; od započinjanja terapije _____

Psijijatrijske komplikacije

Halucinacije NE Aktuelo Ranije
 Pri kom

leku _____

Latenca (u mesecima): od prvih simptoma _____; od započinjanja terapije _____
 Sumanutosti _____

Druge komplikacije

Bol 0-nema 1-usled drugih stanja 2-centralni bol
 Bol opisno _____
 Distonija pre početka Th 1-stopalo 2-ruka 3-blefaro 4-tortikolis
 5-hemidistonija 6-
 drugo _____

Freezing NE DA

Off freezing On freezing
 Latenca (u mesecima): od prvih simptoma _____; od započinjanja terapije _____

Padovi vezani za frizing NE DA

Padovi (nevezani za freezing) NE DA

Komentar

Prilog 2.

Biografija kandidata

Dr Iva Stanković Tutuš rođena je u Beogradu 1985. godine gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je diplomirala 2010. godine sa prosečnom ocenom 9.5 i položila specijalistički ispit iz neurologije 2020. godine sa ocenom 10. Specijalističke akademske studije iz neurologije je završila na istom fakultetu i odbranila završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Istraživanje depresivnosti u Parkinsonovoj bolesti” pod mentorstvom akademika prof. dr Vladimira Kostića 2013. godine. Doktorske studije iz neuronauka je upisala 2012. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod mentorstvom akademika prof. dr Vladimira Kostića. Od 2012. godine zaposlena je kao istraživač pripravnik, a potom od 2014. godine kao istraživač saradnik na projektu Ministarstva za obrazovanje, nauku i tehnološki razvoj na projektu čiji je rukovodilac akademik prof. dr Vladimir Kostić. Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije je zaposlena kao klinički lekar od 2014. godine, a kao specijalista neurologije od 2020. godine.

Parkinsonova bolest, multipla sistematska atrofija i drugi atipični parkinsonizmi, kao i uopšte neurodegenerativne bolesti i bolesti nevoljnih pokreta su glavna oblast interesovanja Dr Ive Stanković Tutuš. Autorka je 44 rada publikovanih u celini u časopisima međunarodnog značaja, 3 poglavlja publikovana u monografijama međunarodnog značaja, velikog broja saopštenja na nacionalnim i međunarodnim kongresima i 3 predavanja po pozivu na međunarodnim kongresima. U tri navrata je tokom 2013, 2015. i 2018. godine boravila na Odeljenju neurologije i neurobiologije na Medicinskom Univerzitetu u Inzbruku, Austrija, gde se pod mentorstvom prof. dr Gregor-a Wenning-a bavila istraživanjem multiple sistemske atrofije. Ovu saradnju je nastavila u okviru Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete gde je trenutno koordinator revizije dijagnostičkih kriterijuma za multiplu sistematsku atrofiju i član radne grupe za reviziju skale za procenu kliničkih karakteristika ove bolesti. Pored toga, članica je Društva neurologa Srbije, Društva mladih neurologa Srbije, radne grupe za multiplu sistematsku atrofiju u okviru Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete, Austrijskog društva za autonomni nervni sistem, Evropske akademije neurologa i Srpskog lekarskog društva. Dobitnica je nagrade za najbolji naučni rad Prof. dr Zvonimir Lević 2015. godine za istraživanje „Psihijatrijske i kognitivne manifestacije u ranoj fazi Parkinsonove bolesti” i nagrade za najboljeg mladog istraživača na godišnjem kongresu Austrijskog društva za autonomni nervni sistem 2018. godine za istraživanje „Dijagnostički markeri u multiploj sistematskoj atrofiji: sistematski pregled literature od strane radne grupe za multiplu sistematsku atrofiju Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete”.

Prilog 3.

Izjava o autorstvu

Potpisani: dr Iva Stanković Tutuš

broj upisa NN-02/12

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

dr Iva Stanković Tutuš

Iva Stanković Tutuš

U Beogradu, 14.05.2024.

Prilog 4.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: dr Iva Stanković Tutuš

Broj upisa: NN-02/12

Studijski program: Neuronauke

Naslov rada: „Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu”

Mentor: akademik prof. dr Vladimir Kostić

Potpisani: dr Iva Stanković Tutuš

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.
Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

dr Iva Stanković Tutuš

U Beogradu, 17.05.2011.

Iva Stanković Tutuš

Prilog 5.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom „Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu“, koja je moje autorsko delo. Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

dr Iva Stanković Tutuš

U Beogradu, 14.05.2024.

Iva Stanković Tutuš