

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zvonimir Popović

**PRAĆENJE OČNIH POKRETA U BOLESNIKA S
PARKINSONOVOM BOLESTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.g.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zvonimir Popović

**PRAĆENJE OČNIH POKRETA U BOLESNIKA S
PARKINSONOVOM BOLESTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.g.

Mentorica rada: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med., specijalist neurolog, subspec. neurodegenerativnih bolesti

Komentorica rada: prof. prim. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med., specijalist neurolog, subspec. neuroimunologije

Rad ima **137** listova/stranica.

ZAHVALA

Zahvaljujem mojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Svetlani Tomić na ideji i vodstvu u izradi ove doktorske disertacije. Kao osoba neprocjenjivog znanja i nepresušne energije, cijelo vrijeme je bila uz mene na ovom putu, pružajući mi sve potrebno za realizaciju ovog rada.

Zahvale idu i komentorici prof. prim. dr. sc. Silvi Butković Soldo na znanstvenom usmjeravanju i pomoći tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Također zahvaljujem članovima Fakulteta za kompjuterske znanosti i informatiku Sveučilišta u Ljubljani, docentu Aleksandru Sadikovu i njegovom timu, na mogućnosti korištenja softvera za praćenje očnih pokreta i pomoći pri obradi dobivenih podataka.

Velike zahvale idu i prof. dr. sc. Mariji Heffer, koja me svojim znanjem i podrškom vodi od studija na fakultetu i samog početka moje stručne i akademske karijere.

Ovaj rad ne bi bio moguć bez najvažnijeg dijela moga života – moje obitelji. Hvala supruzi Tihani na neizmjerljivoj ljubavi i potpori, te načinu kako da ublaži moje „žute minute“ koje su se javljale pri izradi ovog rada. Hvala i sinu Lovri čiji su me osmijeh i pojava uvijek iznova oraspoložili i motivirali da završim disertaciju. Zahvaljujem i svojoj majci i bratu na ljubavi, razumijevanju i iskrenoj potpori.

Posvećujem ovu doktorsku disertaciju svim bolesnicima oboljelima od Parkinsonove bolesti i njihovim obiteljima.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Parkinsonova bolest.....	1
1.2. Epidemiologija Parkinsonove bolesti	1
1.3. Funkcija bazalnih ganglija.....	3
1.4. Patofiziologija Parkinsonove bolesti	3
1.4.1. Uloga crijevne mikrobiote u patofiziologiji Parkinsonove bolesti	6
1.4.2. Utjecaj okolišnih čimbenika u patofiziologiji Parkinsonove bolesti	7
1.4.3. Utjecaj gena u patofiziologiji Parkinsonove bolesti	10
1.4.4. Protektivni čimbenici u patofiziologiji Parkinsonove bolesti	11
1.5. Neuroradiološke metode u istraživanju Parkinsonove bolesti.....	13
1.6. Simptomi Parkinsonove bolesti.....	14
1.6.1. Motorički simptomi	14
1.6.2. Nemotorički simptomi.....	18
1.7. Poremećaji bulbomotorike.....	23
1.7.1. Anatomske osnove bulbomotorike	23
1.7.2. Bulbomotorika u bolesnika s Parkinsonovom bolesti	26
1.8. Dijagnoza Parkinsonove bolesti	29
1.9. Hoehn i Yahr skala.....	30
1.10. Podjele Parkinsonove bolesti.....	30
1.10.1. Podjela Parkinsonove bolesti prema dobi početka	31
1.10.2. Podjela Parkinsonove bolesti prema patohistološkim značajkama	32
1.11. Biomarkeri Parkinsonove bolesti.....	34
1.12. Terapija Parkinsonove bolesti.....	35
1.12.1. Levodopa	36
1.12.2. Agonisti dopaminskih receptora	37
1.12.3. Inhibitori monoamin oksidaze tipa B (MAO-B)	38
1.12.4. Inhibitori katehol-O-metiltransferaze (COMT).....	38
1.12.5. Amantadin.....	38
1.12.6. Ekvivalentna dnevna doza levodope	38
1.12.7. Motoričke fluktuacije i diskinezije	39
1.12.8. Invazivne metode.....	41
2. HIPOTEZA	42
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	43
4. ISPITANICI I METODE	44
4.1. Ustroj studije i ispitanici.....	44

4.2. Metode istraživanja	44
4.3. Ispitivanje očnih pokreta	45
4.4. Metode statističke analize.....	47
5. REZULTATI.....	49
5.1. Opis ispitanika	49
5.2. Usporedba vrijednosti parametara bulbomotorike između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i kontrolnih ispitanika	49
5.3. Bulbomotorika u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	56
5.4. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s ranim i kasnim početkom Parkinsonove bolesti	75
5.5. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s <i>body-first</i> i <i>brain-first</i> podtipom Parkinsonove bolesti	77
6. RASPRAVA	80
6.1. Razlike u parametrima bulbomotorike između ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću i kontrolnih ispitanika	80
6.2. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	83
6.2.1. Osnovne karakteristike ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	83
6.2.2. Karakteristike parametara bulbomotorike ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	84
6.2.3. Korelacije karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću s rezultatima motoričkih i nemotoričkih upitnika	86
6.2.4. Korelacije karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću s rezultatima testiranja bulbomotorike	88
6.2.5. Korelacije vrijednosti motoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	89
6.2.6. Korelacije rezultata nemotoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	90
6.2.7. Usporedba rezultata motoričkih i nemotoričkih upitnika i parametara bulbomotorike ovisno o stadiju Parkinsonove bolesti	92
6.3. Usporedba parametara bulbomotorike ovisno o podtipu Parkinsonove bolesti prema dobi početka.....	93
6.4. Usporedba parametara bulbomotorike ovisno o <i>brain-first</i> i <i>body-first</i> podtipu Parkinsonove bolesti.....	95
6.5. Glavne spoznaje istraživanja	96
6.6. Ograničenja studije i nova područja istraživanja.....	97
7. ZAKLJUČAK.....	98
8. SAŽETAK	99

10. LITERATURA.....	102
11. ŽIVOTOPIS	132

POPIS KRATICA

BAI	–	eng. <i>Beck Anxiety Inventory</i>
BDI-II	–	eng. <i>Beck Depression Inventory II</i>
COMT	–	enzim katehol-O-metil transferaza
CT	–	kompjuterizirana tomografija (eng. <i>computerised tomography</i>)
DaT	–	prijenosnik dopamina (eng. <i>dopamine transporter</i>)
DaTSCAN	–	pozitronska emisijska tomografija za detekciju prijenosnika dopamina (eng. <i>dopamine transporter scan</i>)
DBS	–	duboka mozgovna stimulacija (eng. <i>deep brain stimulation</i>)
DJ-1	–	gen za deglikazu povezanu s parkinsonizmom (eng. <i>parkinsonism associated deglycase</i>)
EOPD	–	Parkinsonova bolest ranog početka (eng. <i>early-onset Parkinson disease</i>)
EŽS	–	enterički živčani sustav
FEF	–	prednje očno polje (eng. <i>frontal eye field</i>)
fMRI	–	funkcionalna magnetska rezonanca (eng. <i>functional magnetic resonance imaging</i>)
GABA	–	γ -aminomaslačna kiselina (eng. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GBA1	–	gen za glukozilceramidazu beta 1 (eng. <i>glucosylceramidase beta 1</i>)
GP	–	blijedo tijelo (lat. <i>globus pallidus</i>)
GPe	–	vanjski dio blijedog tijela (lat. <i>globus pallidus pars externus</i>)
GPI	–	unutarnji dio blijedog tijela (lat. <i>globus pallidus pars internus</i>)
GWAS	–	cjelogenetske asocijacijske studije (eng. <i>genome-wide association studies</i>)
LEDD	–	ekvivalentna dnevna doza levodope (eng. <i>levodopa equivalent daily dose</i>)
LOPD	–	Parkinsonova bolest kasnog početka (eng. <i>late-onset Parkinson disease</i>)

LRRK2	–	gen za kinazu bogatu leucinom (engl. <i>leucine-rich repeat kinase</i>)
MAO-B	–	enzim monoamin oksidaza B
MDS-NMS	–	eng. <i>Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale</i>
MDS-UPDRS	–	eng. <i>Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
MIBG	-	meta-jodobenzilgvanidin
MLR	–	mezencefalička lokomotorna regija
MoCA	–	eng. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPTP	-	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MR	–	magnetska rezonanca
MRgFUS	-	magnetskom rezonancom navođen ultrazvuk (eng. <i>MR guided Focused Ultrasound</i>)
ms	–	milisekunda
MSE	–	srednja kvadratna pogreška (eng. <i>mean squared error</i>)
NC	–	repata jezgra (lat. <i>nucleus caudatus</i>)
NMDA	–	N-metil-D-aspartat
PB	–	Parkinsonova bolest
PDSS-2	–	eng. <i>Parkinson Disease Sleep Scale</i>
PEF	–	parijetalno očno polje (eng. <i>parietal eye field</i>)
PET	–	pozitronska emisijska tomografija
PINK1	-	gen za PTEN-induciranu kinazu 1 (eng. <i>PTEN-induced kinase 1</i>)
PMRF	–	pontomedularna retikularna formacija
PPRF	–	paramedijalna pontina retikularna formacija
PŽS	–	periferni živčani sustav
RBD	–	poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (eng. <i>Rapid eye movements sleep Behaviour Disorder</i>)

RBDSQ –	eng. <i>REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire</i>
REM –	brzi pokreti očiju (eng. <i>rapid eye movements</i>)
riMLF -	rostralna intersticijska jezgra medijalnog longitudinalnog fascikula
SC –	gornji kolikul (eng. <i>superior coliculus</i>)
SCOPA-AUT –	eng. <i>Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms</i>
SEF –	suplementarno očno polje (eng. <i>supplementary eye field</i>)
SN –	crna tvar (lat. <i>substantia nigra</i>)
SNc –	kompaktni dio crne tvari (lat. <i>substantia nigra pars compacta</i>)
SNCA –	gen za α -sinuklein
SNr –	mrežasti dio crne tvari (lat. <i>substantia nigra pars reticulata</i>)
STN –	subtalamička jezgra (lat. <i>nucleus subthalamicus</i>)
SŽS -	središnji živčani sustav
VIP –	vazoaktivni intestinalni polipeptid

POPIS TABLICA

Tablica 5.1.1. Razlike u demografskim karakteristikama ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	49
Tablica 5.2.1. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 1600 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	50
Tablica 5.2.2. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 2400 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	51
Tablica 5.2.3. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 4800 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	52
Tablica 5.2.4. Usporedba parametara refleksnih sakada između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola	53
Tablica 5.2.5. Usporedba parametara memorijskih sakada između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola	54
Tablica 5.2.6. Usporedba parametara antisakada između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	55
Tablica 5.2.7. Usporedba parametara antisakada između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola.....	55
Tablica 5.3.1. Rezultati ispitivanja motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolešću	56
Tablica 5.3.2. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja s osi pokreta u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	57
Tablica 5.3.3. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja i osi pokreta u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću (Wilcoxon test).....	57
Tablica 5.3.4. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja i osi pokreta u ciklusu od 4800 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	58
Tablica 5.3.5. Usporedba parametara refleksnih sakada i osi pokreta u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	58
Tablica 5.3.6. Statističke vrijednosti usporedbe točnosti glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	59
Tablica 5.3.7. Statističke vrijednosti usporedbe brzina glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću	60
Tablica 5.3.8. Statističke vrijednosti usporedbe kašnjenja pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	61
Tablica 5.3.9. Statističke vrijednosti usporedbe broja fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	62
Tablica 5.3.10. Statističke vrijednosti usporedbe broja fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću.....	63

Tablica 5.3.11. Korelacija karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti sa vrijednostima motoričkih upitnika	64
Tablica 5.3.12. Korelacija Hoehn i Yahr stadija sa vrijednostima nemotoričkih upitnika u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	64
Tablica 5.3.13. Korelacije dobi početka i dužine trajanja Parkinsonove bolesti s mjerama testiranja čitanja	65
Tablica 5.3.14. Korelacije dobi početka Parkinsonove bolesti s mjerama testiranja glatkih pokreta očiju	65
Tablica 5.3.15. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	66
Tablica 5.3.16. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	67
Tablica 5.3.17. Korelacija Hoehn i Yahr stadija sa parametrima refleksnih sakada u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	67
Tablica 5.3.18. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa memorijskim sakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	68
Tablica 5.3.19. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	69
Tablica 5.3.20. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	70
Tablica 5.3.21. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa refleksnim sakadama i antisakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	71
Tablica 5.3.22. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa memorijskim sakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	72
Tablica 5.3.23. Usporedbe stadija bolesti sa rezultatima upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	73
Tablica 5.3.24. Usporedbe stadija bolesti sa rezultatima upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	73
Tablica 5.3.25. Usporedba stadija bolesti sa parametrima memorijskih sakada u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	74
Tablica 5.3.26. Usporedba stadija bolesti sa parametrima u testu lažnog čitanja u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	75
Tablica 5.4.1. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)	76
Tablica 5.4.2. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)	76
Tablica 5.4.3. Usporedba glatkih pokreta praćenja tijekom ciklusa od 1600 ms s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)	77
Tablica 5.5.1. Razlike u demografskim karakteristikama ovisno o patohistološkom podtipu Parkinsonove bolesti	78

Tablica 5.5.2. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma s <i>brain-first</i> i <i>body-first</i> podtipom Parkinsonove bolesti.....	78
Tablica 5.5.3. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma s <i>brain-first</i> i <i>body-first</i> podtipom Parkinsonove bolesti	79
Tablica 5.5.4. Usporedba parametara bulbomotorike prilikom lažnog čitanja teksta s <i>brain-first</i> i <i>body-first</i> podtipom Parkinsonove bolesti	79

POPIS SLIKA

Slika 5.3.1. Razlike u točnosti glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	59
Slika 5.3.2. Razlike u brzini glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	60
Slika 5.3.3. Razlike u kašnjenju pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti..	61
Slika 5.3.4. Razlike u broju fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti	62
Slika 5.3.4. Razlike u rasponu pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti..	63

1. Uvod

1. UVOD

1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest karakterizirana patološkim nakupljanjem α -sinukleina i formiranjem Lewyjevih tjelešaca i neurita (1). Navedeno dovodi do degeneracije dopaminergičkih neurona u crnoj tvari (lat. *substantia nigra*, SN), što uzrokuje manjak dopamine u striatumu. Kako bazalni gangliji sudjeluju u nadzoru i ispravljanju pokreta, dopaminergička denervacija striatuma dovodi do prevlasti inhibicijskih signala iz bazalnih ganglija, zbog čega se javlja hipokinetski poremećaj. Osim bazalnih ganglija, neurodegenerativni process zahvaća i druge dijelove središnjeg pa i periferni živčani sustav, što rezultira heterogenom prezentacijom bolesti, uz razne motoričke i nemotoričke simptome (2). Bolest je prvi detaljno opisao liječnik James Parkinson 1817. godini u svom djelu „Esej o drhtavoj paralizi“. U njemu izlaže glavne simptome bolesti u vidu bradikineze, rigora i tremora, ali uz primijećene i mentalne smetnje.

1.2. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

PB je druga najčešća neurodegenerativna bolest (nakon Alzheimerove bolesti), sa velikom učestalosti u starijoj životnoj dobi. Smatra se da je prevalencija bolesti u općoj populaciji u industrijski razvijenim zemljama 0,1 %, dok sa starenjem ona značajno raste, pa tako u ljudi starijih od 60 godina ona iznosi 1 %, a u starijih od 80 godina 3 % (3). Bolest se prosječno dijagnosticira u 60. godini, a prosječno trajanje života od dijagnoze do smrti je 15 godina (4). Ovisno o korištenoj metodologiji značajno variraju epidemiološki podaci. Norveška studija iz 2009. je pokazala da je godišnja incidencija 13,5 na 100000 ljudi (5). Slične rezultate je dobila i švedska studija objavljena slijedeće godine, sa godišnjom incidencijom od 18,8 na 100000 ljudi i prosječnom dobi pojavljivanja od 70,6 godina (6). Prema rezultatima velike epidemiološke studije sa područja sjeverne Amerike prevalencija bolesti u osoba starijih od 45 godina iznosi 572/100 000 stanovnika. Rizik obolijevanja povećava se sa životnom dobi, te je isti 5 do 10 puta veći u ljudi u 6. do 9. desetljeću života u odnosu na mlađe ljude (7). U 10% pacijenata simptomi započinju i u mlađoj životnoj dobi, prije 50. godine života (8). Velika studija praćenja bolesnika Pintera i sur. pokazala je da se sam mortalitet bolesnika pri postavljanju dijagnoze inicijalno ne povećava, ali nakon prvog desetljeća od postavljanja dijagnoze dolazi do porasta istog (9). Obzirom na sve duži životni vijek očekuje se da će se u svijetu u slijedećih 25 godina prevalencija PB udvostručiti, s 6,2 milijuna pacijenata u 2015. godine na 12,9 milijuna pacijenata u 2040. (10).

1. Uvod

Osim dobi, razlike u incidenciji PB prisutni su i ovisno o spolu. Muškarci imaju 1,5 do 2 puta veći rizik za PB, što je moguće uzrokovano hormonskim razlikama ili većom izloženošću okolišnim polutantima (11, 12). Također, bolest u muškaraca se prosječno javlja u ranijoj životnoj dobi, dok se kod žena javlja u prosjeku 2,2 godine kasnije od muškaraca (13). Čini se kako postoji razlika u predilekciji za razvoj različitih motoričkih simptoma. Žene imaju češće tremor-dominantni oblik bolesti, s benignijim tijekom bolesti, ali uz raniji nastup posturalne nestabilnosti i motoričkih komplikacija terapije levodopom. Potonje je možda uzrokovano manjom tjelesnom masom i razlikama u bioraspoloživosti lijeka između muškaraca i žena (14). Žene također imaju kraći životni vijek ukoliko je demencija udružena s PB (15). Muškarci s druge strane imaju veću vjerojatnost pojavnosti zamrzavanja tijekom hoda (eng. *freezing*) i kamptokormije (abnormalne fleksije trupa prisutne u stojećem položaju) (16). Kada promatramo nemotoričke simptome, u žena je opterećenje njima posebno izraženo. Umor, depresija, konstipacija, bolni sindrom, gubitak mirisa, sindrom nemirnih nogu, prekomjerno znojenje i promjene tjelesne težine su češći i intenzivniji u žena, što značajno narušava kvalitetu života (17). Ipak nisu svi nemotorički simptomi češći u žena. Kognitivno propadanje je brže i češće u muškaraca, uz raniji nastup blagog spoznajnog poremećaja i deficita u izvršnim funkcijama (18). Muškarci češće imaju i poremećaj kontrole impulsa kao nuspojavu antiparkinsoničke terapije, a i spolna disfunkcija je češće prisutna (19). Navedene razlike osnovu imaju u brojnim patofiziološkim razlikama među spolovima, djelomično posredovanim i estrogenom, što je detaljnije opisano u poglavlju „Patofiziologija Parkinsonove bolesti“.

Različite studije pokazale su da postoji razlika u geografskoj raspodjeli PB, sa prevalencijom koja je niža u Africi i dijelovima Kine sa slabije razvijenom industrijom, što naglašava mogući utjecaj industrijskih polutanata na razvoj bolesti. Velika meta-analiza Pringsheim i suradnika detektirala je najveće razliku u geografskoj raspodjeli u dobi bolesnika od 70 do 79 godine, pri čemu bolest ima veću prevalenciju u Europi, Sjevernoj Americi i Australiji u odnosu na druge dijelove svijeta (20). Kao moguće objašnjenje drukčije geografske raspodjele ne smijemo zanemariti ni činjenicu da je u nerazvijenim zemljama znatno lošija zdravstvena skrb, radi čega mnogo bolesnika s PB ostane neotkriveno i neliječeno. Dodatno, u tim zemljama kraći je i životni vijek, sa manjim udjelom starijeg stanovništva kod kojeg se dominantno javlja PB. Dosad nisu identificirani značajni *clusteri* bolesti, s izuzetkom Farskih otoka i Grenlanda s puno većom prevalencijom bolesti ovisno o dobi. Autori navedene studije su postavili sumnju na mogući utjecaj morske prehrane i izloženosti organoklornim spojevima ovih bolesnika, te

1. Uvod

mogućim urođenim ili stečenim mutacijama u genima za citokrom P450 koji razlaže ove spojeve (21).

1.3. Funkcija bazalnih ganglija

Bazalni gangliji su skupina subkortikalnih jezgri koje igraju ključnu ulogu u regulaciji motoričke kontrole, kognitivnih funkcija i ponašanja. Unutar ovog sustava, dva primarna puta - izravni i neizravni put - bitni su za modifikaciju motoričkih funkcija. „Direktni put“ olakšava kretanje potičući aktivaciju motoričkih programa. Ovaj put počinje u striatumu, gdje se na dopaminske D1 receptore srednjih trnastih neurona veže dopamin koji luče stanice SNc. Srednji trnasti neuroni striatuma zatim projiciraju u unutarnji segment blijedog tijela (lat. *globus pallidus pars internus*, GPi) i mrežasti dio crne tvari (lat. *substantia nigra pars reticulata*, SNr). Aktivacija izravnog puta dovodi do smanjenog inhibicijskog izlaza iz ovih struktura u talamus, čime se olakšava talamusna ekscitacija motornog korteksa i promiču kretanje (22). Ovaj put je kritičan za inicijaciju i izvršenje voljnih pokreta, a njegova disfunkcija povezana je s hipokinetičkim simptomima uočenim kod PB, kao što su bradikinezija i akinezija (23). Nasuprot njemu, „indirektni put“ služi za sprječavanje kretanja pružajući protutežu izravnom putu. Ovaj put uključuje srednje trnaste neurone koji eksprimiraju dopaminske D2 receptore, te se projiciraju na vanjski segment *globusa pallidusa* (GPe) i nakon toga na subtalamičku jezgru (*nucleus subthalamicus*, STN). STN zatim šalje ekscitatorne projekcije GPi i SNr, povećavajući njihov inhibicijski učinak prema talamusu (24). Ovaj put je ključan za suzbijanje neželjenih pokreta i osiguravanje da se izvršavaju samo odgovarajući motorički programi. U PB, prekomjerna aktivnost indirektnog puta zbog dopaminergičke degeneracije dovodi do pretjerane inhibicije talamusa, pridonoseći karakterističnom rigoru i tremoru koji se viđaju u bolesnika (23). U literaturi se sve češće spominje i treći, „hiperdirektni put“, za koji se smatra kako osigurava brzu inhibiciju GPi i SNr dopuštajući kortikalnim projekcijama da izravno pobude STN. Ovaj put igra ulogu u trenutnom suzbijanju pokreta i smatra se da je posebno važan u situacijama koje zahtijevaju brzo donošenje odluka (24). U kontekstu PB, gubitak dopaminergičkog signala utječe na sve putove, što dovodi do složene interakcije ekscitatornih i inhibicijskih signala koji remete normalnu motoričku funkciju. Na koji način dolazi do gubitka tog signala objašnjeno je u poglavlju „Patofiziologija Parkinsonove bolesti“.

1.4. Patofiziologija Parkinsonove bolesti

Smatra se da PB nastaje kao posljedica međudjelovanja okolišnih čimbenika, genomike i epigenomike. Glavna patohistološka karakteristika PB su Lewyjeva tjelešca, intracitoplazmatske nakupine α -sinukleina i ubikvitina, koja se mogu pronaći u brojnim

1. Uvod

strukturama moždanog debla i mozga, ali i enteričkog i perifernog živčanog sustava te kralježnične moždine. Poznato je da se patološko nakupljanje proteina počinje razvijati puno ranije od kliničke prezentacije bolesti na temelju koje se postavlja dijagnoza (25, 26).

Kako to sve funkcionira na molekularnoj razini nije do kraja razjašnjeno. U bolesnika s PB ključnu ulogu ima disfunkcija mitohondrija, radi čega dolazi do povećanog nakupljanja slobodnih radikala. Bitna komponenta je i oksidativni stres koji dodatno utječe na mitohondrije. Enzim monoamin oksidaza B (MAO B) razgrađuje dopamin, promovirajući akumulaciju glutamata i otpuštanje slobodnih radikala. Sam metabolizam dopamina doprinosi ekscitotoksičnosti i povećanoj koncentraciji slobodnih radikala u dopaminergičkom sustavu. Nadalje, u ranoj fazi bolesti dolazi i do mikroglijalne aktivacije i upale uz lučenje proupalnih citokina, što se nastavlja tijekom cijelog trajanja bolesti i dodatno povećava opterećenje na mitohondrijske i lizosomske sustave. Slijedeći korak je pojačano stvaranje i krivo smatanje α -sinukleina, čime on stvara aglomerate u citoplazmi, te nastaju Lewyjeveva tjelešca. Ulogu u oksidativnoj aktivnosti imaju i kalcijevi ioni, čiji utok u stanicu u *in vitro* uvjetima promovira nakupljanje α -sinukleina (27). Opisani patofiziološki mehanizam dopunio je svojim istraživanjem Tanner. On je postavio teoriju "dvostrukog udara", koja navodi kako su nužna dva koraka u neurodegenerativnom procesu. Prvi je djelovanje određenog čimbenika (najčešće okolišnog, ili pak endogenog) čime dolazi do aktivacije mikroglije. Mikroglija zatim luči proupalne citokine i razne druge medijatore, koji povećavaju oksidativni stres, radi čega dolazi do degeneracije α -sinukleina i posljedičnog propadanja neurona (28). Postoje dokazi da se nakupine α -sinukleina inicijalno stvaraju u enteričkom živčanom sustavu (EŽS) u crijevima, vjerojatno kao posljedica upalnih promjena uzrokovanih promjenom sastava ljudskog mikrobioma, uz porast broja štetnih bakterija (29). Navedene nakupine zatim rostralno putuju u druge dijelove živčanog sustava, uz mehanizam širenja koji nalikuje prionima. Lewyjeva tjelešca u slijedećem stadiju bolesti prisutna su u jezgrama glosofaringealnog i vagalnog živca u moždanom deblu, te u olfaktornim jezgrama, da bi se zatim širili na alo- i mezokorteks (uključujući i supstanciju nigru), a u zadnjem stadiju bolesti i na neokorteks (30). Ovakvu raspodjelu progresije bolesti kroz središnji živčani sustav (SŽS) prvi je opisao Braak i zadržana je kao metoda patohistološkog *staginga* bolesti (31). Već stvorena Lewyjeva tjelešca se zbog daljnje degradacije lizosoma i mitohondrija otežano uklanjaju, što stvara začarani krug koji dovodi do propadanja dopaminergičkih neurona (32). Važno je naglasiti kako je pretpostavljeni model širenja patofiziološkog supstrata u PB potvrđen u samo određenih bolesnika s PB. U drugih bolesnika inicijalne promjene uočene su u amigdali ili olfaktornom bulbusu, uz

1. Uvod

zahvaćanje SŽS, a tek u kasnijoj fazi mogu se naći i u perifernom živčanom sustavu (PŽS) (33). Ovakve razlike ostavljaju mogućnost da postoje dva različita podtipa PB (*brain-first* i *body-first* podtip) o kojima će više govora biti u poglavlju „Podjela Parkinsonove bolesti prema patohistološkim značajkama“. Dodatno, novije studije postavljaju pitanje koliko nakupine α -sinukleina izravno doprinose neurodegeneraciji, i da li su oni možda samo posljedica nekih drugih promjena u živčanom sustavu koji dovode do propadanja neurona. Jedna od najčešćih mutacija u bolesnika s familijarnim oblikom PB, je ona u genu za kinazu bogatu leucinom 2 (engl. *leucine-rich repeat kinase*, *LRRK2*) koja se nasljeđuje autosomno dominantno, a pronađena je u oko 1-2 % bolesnika s *de novo* PB. U jedne trećine bolesnika kod kojih je dokazana mutacija G2019S u genu za *LRRK2* (inače najčešća varijanta mutacije na ovom genu), post-mortem patohistološkim ispitivanjem nisu pronađena Lewyjeva tjelešca, usprkos tome što su se bolesnici prezentirali simptomima parkinsonizma (34). Da li je to rezultat nekih drugih oblika nakupina α -sinukleina kojeg još nismo u mogućnosti detektirati, da li je u razvoj PB uključen i Tau protein (čije nakupine su nađene u ovih bolesnika) ili se radi o drugom „krivcu“ ostaje aktualno pitanje.

Važan učinak u patofiziologiji bolesti ima i neuromelanin, pigment kojim su osobito bogati neuroni u kompaktnom dijelu crne tvari (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNe), a čija pigmentacija toj strukturi daje i ime. Obzirom na njegova paramagnetska svojstva, djeluje vežući metalne ione sklone redoks reakcijama, smanjujući njihovu sposobnost da djeluju pro oksidativno. Također, neuromelanin preko autooksidacije kateholamina eliminira potencijalno toksične tvari. Ipak, u određenim uvjetima on može vezati prekomjerne količine metalnih iona i promovirati oksidativni stres u dopaminergičkom sustavu (35).

Što se tiče spolnih razlika u patofiziologiji PB, jedan od vjerojatnih čimbenika je utjecaj estrogena, na što neizravno upućuje i slična incidencija bolesti u muškaraca i postmenopausalnih žena. Istraživanja na štakorima su pokazala da ženke imaju dopaminergičke neurone otpornije na različite čimbenike koji doprinose njihovoj degeneraciji. Navedeno se može objasniti učinkom estradiola na stabilizaciju lipidnih membrana, ali i otprije poznatim djelovanjem na sintezu i otpuštanje dopamina (36). Utjecaj estradiola počinje već u neonatalnom razdoblju. Čini se da estradiol u muškog novorođenčeta smanjuje prag mikroglije za postizanje inflamacije, učinak koji se zadržava i u odrasloj dobi (37). Dodatno, pronađene su i razlike u raspodjeli dopaminergičkih D1 i D2 receptora u SŽS, ovisno o spolu. Žene imaju predominaciju D1 receptora, što bi moglo objasniti razlike u podložnosti nekim bolestima i nemotoričkim simptomima (npr. smanjen rizik od razvoja ovisnosti a povećan za anksioznost).

1. Uvod

Navedeno je vjerojatno posljedica razlika u ekspresiji gena (38). Razlike nisu prisutne samo u mikroglijji, već i u astrocitima, koji u muškom spolu imaju drukčiji proupalni odgovor, s lučenjem IL-6, TNF- α i IL-1 β (39). Estradiol i njegovi analozi također utječu na oporavak mitohondrijske funkcije i smanjenje oksidativnog stresa. Oni dovode do aktivacije anti-apoptotičkih mehanizama, povećavajući sposobnost stanice da eliminira štetne čimbenike (40). Žene imaju i veći volumen urednog neuromelanina u supstanciji nigri (35), ali i sam estrogen dovodi do drukčijeg metabolizma željeza u bazalnim ganglijima ovisno o spolu. Dok u muškaraca potiskuje autofagiju uslijed prekomjernog nakupljanja željeza, u žena potiskuje lipidnu peroksidaciju i daljnje neurodegenerativno djelovanje (41).

1.4.1. Uloga crijevne mikrobiote u patofiziologiji Parkinsonove bolesti

Već smo spomenuli kako u patofiziologiji PB ključnu ulogu ima nakupljanje Lewyjevih tjelešaca u SŽS. Na temelju zahvaćenosti pojedinih struktura ovim patofiziološkim supstratom zasniva se i Braaakov sustav stupnjevanja PB. Ono što novija istraživanja pokazuju je da u patofiziologiji bolesti važnu ulogu ima i EŽS i njegova veza s dorzalnom jezgom vagalnog živca. EŽS je posebna komponenta autonomnog živčanog sustava, sastavljen je od neurona čiji broj prelazi one u leđnoj moždini i ima većinom autonomno djelovanje posredovano lokalnim neuronskim krugovima. Neuroni su ovisno o lokaciji grupirani u dva spleta: mijenterični i submukozni. Činjenica da je 90 % vagalnih vlakana koje se vežu na ENS aferentno, govori nam da ENS uglavnom samostalno upravlja, ali i da šalje informacije SŽS o stanju gastrointestinalnog trakta, te prenosi signale koje naše tijelo interpretira kao nadutost, mučnina ili sitost (49). Post-mortem studije su u pacijenata s PB dokazale prisutnost α -sinukleina u EŽS, kao i da opseg Lewyjevih tjelešaca u EŽS korelira sa depozitima istog u supstanciji nigri (50, 51). Također su pokazale kako se α -sinuklein širi preko živaca prijenosom sličnom prionskome u dorzalnu jezgru vagusa, a od tamo već opisanim rostrokaudalnim širenjem u druge parasimpatičke jezgre moždanog debla, te simpatičke intermediolateralne jezgre torakalne i sakralne leđne moždine, te druge strukture mozga i leđne moždine (52). To je eksperimentalno dokazano na miševima, intrastrijatalnim injiciranjem sintetskog α -sinukleina, koji je zatim biopsijom pronađen u strukturno povezanim drugim dijelovima mišjeg mozga (53). U istraživanju na miševima kod kojih je izazvan toksični oblik PB (primjenom insekticida i pesticida rotenona), nakon što im je učinjena hemivagotomija zaustavljena je progresija simptoma (30). Navedeno se može korelirati s ljudima kod kojih je iz drugih razloga učinjena trunkalna vagotomija i koji posljedično imaju manji rizik za razvoj PB (54).

1. Uvod

Smatra se da su insekticidi i pesticidi okidači, koji pokreću abnormalno nakupljanje α -sinukleina i formiranje Lewyjevih tjelešaca u EŽS. Poznato je da se crijevna mikrobiota sastoji od 10 do 100 trilijuna mikroorganizama, uglavnom bakterija, s ulogom održavanja homeostaze u crijevima. Kompozicija iste je karakteristična za svaku osobu, uspostavlja se prve 2-3 godine života, a naknadno je relativno stabilna. Izloženost toksinima i antibioticima, prehrana, stres i drugi okolišni čimbenici mijenjanju mikrobiotu i mogu dovesti do promjene u sastavu mikrobiote, u prevlast štetnih bakterija (55). Navedene promjene mogu dovesti do proupalnog stanja, uz stvaranje slobodnih radikala i oksidativni stres. To moguće potiče promjene u konformaciji α -sinukleina, uz nakupljanje netopljivih oblika, što dovodi do promjena u perifernom živčanom sustavu. Važno je naglasiti kako se smatra da takve promjene mogu dovesti i do nakupljanja drugih metabolita i do razvoja drugih neurodegenerativnih bolesti, npr. depozita β -amiloida u Alzheimerovoj bolesti (56).

Kad nastane disfunkcija EŽS dolazi do pojave otežanog motiliteta crijeva i posljedične konstipacije. Upravo je taj simptom jedan od najranijih nemotoričkih simptoma u prodromalnoj fazi PB. Već ranije studije su pokazale kako je trajanje prolaska fekalnog sadržaja kroz kolon gotovo udvostručeno u bolesnika s PB (57). Čini se da je u manjoj mjeri ovo rezultat zahvaćanja dopaminergičkih neurona (koji ionako čine svega 1-2 % svih neurona u EŽS), a u većoj mjeri prisutnosti Lewyjevih tjelešaca u neuronima koji sadrže vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) i tirozin hidroksilazu (58). Ipak, nije sve tako jednostavno. Iako su Lewyjeva tjelešca široko rasprostranjena u gastrointestinalnom traktu u ljudi s PB, Lewyjeva tjelešca se rutinski mogu detektirati i u uzorcima biopsije kolona starijih ljudi, neovisno o postojanju PB (59). Također, neka istraživanja su pokazala kako u EŽS nema neurodegeneracije kakvu bi očekivali obzirom na patologiju Lewyjevih tjelešaca (60). Možda navedene promjene nekim drugim mehanizmom narušavaju gastrointestinalni motilitet i dovode do pojave ranih simptoma u bolesnika s PB. Druga mogućnost je da su simptomi rezultat zahvaćanja različite podskupine neurona EŽS, čija degeneracija nije adekvatno dokazana postojećim imunohistokemijskim bojanjem. Također, postavlja se pitanje uloge glijalnih stanica, za koje znamo da imaju veliku ulogu u promicanju degeneracije SŽS, ali čija uloga nije razjašnjena u EŽS (61).

1.4.2. Utjecaj okolišnih čimbenika u patofiziologiji Parkinsonove bolesti

Da i neki okolišni čimbenici imaju ulogu u razvoju PB pokazano je već 1982., kada su u San Diegu u Kaliforniji medicinske ordinacije preplavili ovisnici o intravenskom unosu droga, koji su razvili simptome akutnog parkinsonizma. Krivac je pronađen u spoju 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) koji je nastao tijekom proizvodnje droge (62). Naknadno je

1. Uvod

na majmunima dokazano da navedeni spoj uzrokuje destrukciju dopaminergičkih neurona supstancije nigre (63). MPTP prolazi krvno-moždanu barijeru, te ulazi u mitohondrije presinaptičkih dopaminergičkih neurona. Enzim monoamin-oksidaza B (MAO-B) dovodi do bioaktivacije MPTP u njegov metabolit, koji ometa oksidacijsku fosforilaciju i lipidnu peroksidaciju, te naposljetku uzrokuje smrt stanice. Ovaj mehanizam je ključan za razumijevanje PB, jer je poremećaj funkcije mitohondrija detektiran u idiopatskoj PB. Hipoteza je da i ostali spojevi koji mogu uzrokovati poremećaj mitohondrija u dopaminergičkim neuronima mogu dovesti do razvoja sekundarnog parkinsonizma (64). I Liu i sur. u svom istraživanju na tajvanskoj populaciji, provedenom između 2004. i 2011. godine detektirali su stabilno povećanje prevalencije. Međutim, kad su promatrali incidenciju uvidjeli su da se ona postupno smanjuje, što su povezali sa mogućim, još neidentificiranim, okolišnim čimbenikom koji je bio uklonjen u promatranom periodu (65). Stoga se postavlja pitanje da li je zamijećeni porast prevalencije PB uzrokovan samo starenjem stanovništva ili ulogu imaju i neki drugi čimbenici. Studija provedena na Tajvanu postavila je sumnju na mogući utjecaj zagađenja zraka kao neovisnog čimbenika koji povisuje rizik za razvoj PB. Kao najizgledniji krivci spominje se ugljični monoksid i dušični oksidi (66). Općenito je proces od izloženosti rizičnom čimbeniku do razvoja simptoma PB dugotrajan, zbog čega je teško identificirati štetnu tvar kojoj je osoba bila izložena nekoliko desetljeća prije početka bolesti.

Od brojnih mogućih polutanata možda je najveća povezanost pronađena u istraživanju pesticida. Analiza 46 studija je pokazala kako osobe koje su izložene pesticidima imaju 60 % veći rizik za razvoj PB. Čini se da herbicidi i insekticidi najviše doprinose povećanju rizika. Ako znamo da većina ljudi navedene pesticide koristi bez zaštite u kućanstvu i vrtu, jasno je zašto postoji potencijalno veliki doprinos patogenezi PB. Također, postoji cijeli niz različitih smjesa i kompozicija, zbog čega je teško u studijama identificirati točne spojeve koji djeluju neurotoksično (67). Od najvećeg zanimanja su spojevi koji su analozi MPTP (za kojeg je već dokazano da izravno uzrokuje simptome parkinsonizma) i koji također dovode do ometanja oksidacijske fosforilacije i oštećenja mitohondrija. Jedan od njih je već spomenuti rotenon, koji ima dvojako djelovanje jer prolazi krvno-moždanu barijeru, ali djeluje i na EŽS (68). Epidemiološki podaci o utjecaju rotenona su oskudni, ali studija Tannera i sur. je pokazala da njegovo korištenje povećava rizik za razvoj PB za 2,5 puta. Slično djelovanje i rizik ima i parakvat, kao još jedan od najčešće korištenih pesticida. Kako djeluje na povećanje slobodnih radikala, smatra se da djeluje metodom „dvostrukog udara“, gdje prva izloženost uzrokuje aktivaciju mikroglije, a naknadna izloženost dovodi do destrukcije dopaminergičkih neurona

1. Uvod

koji su posebno osjetljivi na oksidativni stres (28). Organoklorini su još jedna skupina pesticida koji sadrže mnoštvo spojeva s neurotoksičnim djelovanjem. Više studija kontrola slučajeva je pokazalo dvostruko veći rizik za razvoj PB u ljudi koji koriste ove spojeve (69). Poliklorirani bifenili su također među najčešćim polutantima. Oni su široka skupina lipofilnih spojeva koji su ranije korišteni kao rashlađivači i podmazivači, a poznato je da se nakupljaju u masnom tkivu riba i morskih sisavaca, prvenstveno u hladnijim geografskim područjima. Obzirom da djeluju toksično na supstanciju nigru, bazalne ganglije i olfaktorni trakt, čini se da njihova akumulacija može dovesti do razvoja PB, posebno u ljudi koji konzumiraju velike količine morskih proizvoda kao što su stanovnici Grenlanda i Farskih otoka, kod kojih je utvrđeno da je taj rizik 2 do 6 puta veći, kako je već spomenuto u poglavlju o epidemiologiji bolesti (70).

Postoji i cijeli spektar drugih mogućih kandidata u etiologiji PB za koje je utvrđeno da na staničnoj razini djeluju na dopaminergički sustav i kod kojih je u pokusima na laboratorijskim životinjama dokazano da mogu uzrokovati simptome parkinsonizma, ali za koje kliničke studije još nisu utvrdile jasnu povezanost s nastankom PB u ljudi. Većina ih negativno djeluje na proces oksidacijske fosforilacije u mitohondrijima i preko aktivacije mikroglije i poticanja inflamacije. Neki od tih spojeva su otapala tetrakloroetilen i perkloroetilen, određeni metali i polutanti u zraku. Za tetrakloroetilen opisano je nekoliko slučajeva ljudi koji su bili u višegodišnjem doticaju sa istim, te razvili PB. Istraživanjem je zaključeno kako izloženost navedenom spoju povećava vjerojatnost nastanka PB za 6 puta (71). Kod metala potencijalni mehanizam djelovanja je preko neuromelanina, pigmenta koji smo već spomenuli ranije u tekstu. Navedeni pigment s visokim afinitetom veže željezo i druge metale, koji zatim stvaraju slobodne radikale i djeluju oksidativno, oštećujući stanice i uzrokujući neurodegeneraciju. Željezo, mangan, živa i olovo su potencijalni metali koje se povezuje s navedenim procesima, iako nema nedvosmislenih rezultata koji pokazuju da povećavaju rizik od PB u ljudi (32). Iako ih je teško točno identificirati, izloženost pojedinim česticama u zraku, nastalim kao posljedica prometa i industrijske proizvodnje također je mogući mehanizam neurodegeneracije, posebno u populaciji koja je već u djetinjstvu izložena navedenim inhalacijskim polutantima. Post-mortem analizama u takvih ljudi pronađene su patološke promjene u olfaktornim živcima koje nalikuju onima u PB (72).

Ranije se smatralo kako je za utjecaj okolišnih čimbenika na patogenezu PB nužno da štetni spojevi prođu krvno-moždanu barijeru i uzrokuju oštećenje SŽS. Međutim, novija saznanja o utjecaju crijevne mikrobiote i enteričkih živaca u patogenezi PB ostavljaju mogućnost da promatrani spojevi djeluju i preko gastrointestinalnog trakta i da se unose ingestijom. Druga

1. Uvod

mogućnost je djelovanje štetnih čimbenika koji se unose inhalacijom, pa dovode do promjena olfaktornog živca i nakupljanja Lewyjevih tjelešaca u olfaktornom bulbusu. To bi objasnilo ranu pojavu hiposmije i konstipacije u bolesnika s PB. U oba slučaja, objašnjenje za navedeno pruža teorija “dvostrukog udara”, koja podrazumijeva inicijalnu aktivaciju mikroglije djelovanjem okolišnih čimbenika, nakon čega dolazi do progresije inflamacije i oksidativnog stresa, koji uzrokuje agregaciju patološki namotanog α -sinukleina i degradaciju neurona (28, 73). Time se povećava mogući spektar spojeva i toksina koji mogu dovesti do nastanka PB.

1.4.3. Utjecaj gena u patofiziologiji Parkinsonove bolesti

Poznato je kako mutacije gena imaju utjecaj u razvoju PB. Dosad je opisano 20 gena i oko 90 varijanata istih koji sa različitom penetrantnosti mogu uzrokovati navedenu bolest. Familijarni oblici PB čine 5-15 % svih slučajeva. U ostalih pacijenata utjecaj gena nije ključan već PB nastaje međudjelovanjem gena i okolišnih čimbenika. Studija koja je istraživala nasljeđivanje PB u monozigotnih i dizigotnih blizanaca detektirala je 30 %-tnu nasljednost PB (74), a i druge studije su potvrdile da osobe koje u prvom koljenu imaju srodnika oboljelog od PB imaju 2 do 3 puta veću šansu da i same obole od te bolesti. Kako smo već ranije spomenuli u poglavlju o patofiziologiji PB, mitohondriji i lizosomi igraju ključnu ulogu u nastanku bolesti. Preciznije, za patofiziologiju su važni i proteini koji su dio ovih struktura, a sudjeluju u pravilnom metabolizmu α -sinukleina. Stoga i ne čudi da mutacije gena zaduženih za kodiranje ovih proteina dovode do veće sklonosti razvoju PB. U zadnjih 20 godina otkriven je cijeli niz takvih gena, od kojih ćemo ovdje spomenuti samo najvažnije.

Najjednostavnije za detekciju su mutacije u genu koje dovode do razvoja monogenske PB. Prvi gen koji je povezan s nastankom PB bio je gen za α -sinuklein (SNCA), identificiran 1997., čije mutacije dovode do veće sklonosti stvaranju nakupina α -sinukleina. Bolest uzrokovana ovom mutacijom karakterizirana je ranim početkom i nasljeđuje se autosomno dominantno (75). Zatim imamo cijeli spektar gena čije mutacije uzrokuju autosomno recesivne oblike bolesti. Jedan od tih je i gen za PTEN-induciranu kinazu 1 (eng. *PTEN-induced Kinase 1*, PINK1), koji kodira serin/treonin kinazu koja obilježava oštećene mitohondrije time dovodi do mitofagije (76). Mutacija koja zahvaća *LRRK2* gen, dovodi do oštećenja funkcije lizosoma i sposobnosti autofagije, čime se dodatno povećava patološka agregacija α -sinukleina (77). U određene skupine bolesnika s mutacijom ovog gena nisu pronađena Lewyjeva tjelešca, što ostavlja mogućnost utjecaja i drugog mehanizma na razvoj PB (34). Možda i najvažniji genetski čimbenik rizika je mutacija u genu za glukozilceramidazu beta 1 (eng. *glucosylceramidase beta 1*, GBA1), koji kodira glukocerebrozidazu, lizosomski enzim koji razgrađuje glukozilceramid,

1. Uvod

a čiji defekt dovodi do razvoja Gaucherove bolesti. Između 5 i 25 % bolesnika s PB nosi mutaciju ovog gena, koji ima varijabilnu ekspresiju i djeluje na više načina, od agregacije α -sinukleina do mitohondrijske disfunkcije. Takvi bolesnici imaju simptome slične klasičnoj PB ali uz raniji početak bolesti, bržu progresiju i kognitivno propadanje (78). Gen za deglikazu povezanu s parkinsonizmom (eng. *parkinsonism associated deglycase*, DJ-1) kodira protein koji igra ključnu ulogu u regulaciji utoka kalcija u mitohondrije, time štiteći iste od oksidativnog stresa. Mutacije istog dovode do autosomno recesivnog oblika bolesti (79).

Obzirom na velik broj varijanti mutacija pojedinih gena u monogenskoj PB i malu prevalenciju pojedinih varijanti u populaciji, izučavanje značaja pojedinih varijanti je otežano. Ipak, neke češće mutacije kao varijanta Gly2019Ser u *LRRK2* genu su dovoljno česte u populaciji kako bi se mogle oformiti kohorte ispitivanja. To je omogućilo istraživanja inhibitora LRRK2 kinaze, što predstavlja potencijalnu ciljanu gensku terapiju u bolesnika s ovom varijantom PB (80).

Termin sporadična Parkinsonova bolest odnosi se na onu varijantu bolesti koja nije uzrokovana monogenском mutacijom. Vjerojatno je da i u ovom obliku PB postoje određene mutacije koje same po sebi ne dovode do bolesti, ali u kombinaciji s okolišnim čimbenicima, i metodom „dvostrukog udara“ mogu uzrokovati nastanak fenotipa PB. Cjelogenomske studije (*genome-wide association studies*, GWAS) će zasigurno doprinijeti otkriću i ovih varijanti gena koji bi mogli doprinositi patofiziologiji bolesti. Brojni lokusi otkriveni ovako nalaze se u blizini gena koji uzrokuju monogenски oblik PB, a područja u kojima se nalaze se nazivaju lokusi pleomorfnoг rizika. Zanimljivo, neki lokusi su u blizini gena koji dovode do drugih bolesti, npr. frontotemporalne demencije, amiotrofične lateralne skleroze ili Crohnove bolesti (81).

1.4.4. Protektivni čimbenici u patofiziologiji Parkinsonove bolesti

Istraživanjima su pronađeni i zanimljivi čimbenici koji štite od razvoja PB. Jedan od najkontroverznijih čimbenika je pušenje cigareta. Pokazano je da pušači imaju upola manji rizik za razvoj PB. Određeni manji rizik je zadržan čak i u osoba koje više ne puše, ali su ranije bili pušači, kao i u pasivnih pušača cigareta (82). Velika meta-analiza Li i sur. je obuhvatila 61 studiju s prikazima slučaja i 8 kohortnih studija i pokazala da je rizik za razvoj PB manji za 58 % u aktivnih pušača, te za 41 % u ljudi koji su nekad pušili cigarete, u odnosu na nepušače. U muškaraca je taj protektivni učinak nešto izraženiji u odnosu na žene, a čini se i kako je učinak ovisan o dozi, te izraženiji u ljudi koji puše više cigareta dnevno (83). Teško je identificirati „krivca“, obzirom na više od 9000 spojeva koje nalazimo u cigaretama i duhanskom dimu, ali mogući mehanizam je i neuroprotektivno djelovanje nikotina. Jedna mogućnost je da nikotin

1. Uvod

djeluje na nikotinske acetilkolinske receptore što ima pozitivno djelovanje na dopaminergički sustav. Također, nikotin i hidrokininon stabiliziraju topive oligomere α -sinukleina, čime dovode do smanjenog nakupljanja neurofibrila (84).

Drugi ustanovljeni protektivni čimbenik je konzumacija kave. Osobe koje redovito piju kavu imaju 31 % manji rizik za razvoj PB (82). I ovdje je učinak neovisan o spolu, ali ovisan o dozi, sa značajno izraženijom protekcijom u osoba koje konzumiraju 5 ili više šalica dnevno (85). Protektivni učinak je moguće posljedica antagonističkog djelovanja kafeina na adenozin 2_A receptore mozga, kao i njegovog učinka na prevenciju apoptoze stanica (86).

Obzirom da i čaj sadrži kafein, ne čude rezultati studija koje su ukazale i na njegov protektivni učinak. Doduše, ovdje taj učinak nije tako izražen kao kod pušenja cigareta i konzumacije kave. Već spomenuta meta-analiza Li i sur. je detektirala 15 % manji rizik za razvoj PB u ljudi koji konzumiraju čaj (83). Također, velika meta-analiza Coste i sur. je potvrdila protektivni učinak kafeina u ljudi koji konzumiraju kavu i čaj, te isključila mogući utjecaj drugih faktora na rezultate (87). S druge strane, čaj sadrži i specifične polifenole koji dodatno utječu na inhibiciju agregacije α -sinukleina i preveniraju učinke oksidativnog stresa. Koncentracije polifenola su posebno visoke u crnom i zelenom čaju, pa su logični rezultati koji pokazuju kako upravo te vrste čaja najviše štite od razvoja PB (88).

Jedna od zanimljivijih hipoteza koja moguće objedinjuje dosad detektirane protektivne čimbenike je i ona Derkinderen i sur. koja navodi kako duhanski dim i kava mijenjaju sastav crijevne mikrobiote, smanjujući intestinalnu inflamaciju i inhibirajući nakupljanje α -sinukleina na završecima enteričkih živaca, čime se oni smanjeno prenose do mozga i ne uzrokuju neurodegeneraciju (89).

Endogeni čimbenik koji bi mogao djelovati protektivno je mokraćna kiselina. To je metabolit purina sa antioksidativnim i neuroprotektivnim svojstvima, za koji je nekoliko studija pokazalo da neovisno o drugim čimbenicima smanjuje rizik pojavnosti PB ili usporava progresiju iste. I ovdje je vidljivo da protektivni učinak ovisi o koncentraciji samog urata (90). Obzirom na povoljne učinke tjelovježbe na cijeli organizam, pa tako i na mozak, ne začuđuje kako je redovita tjelesna aktivnost povezana s manjim rizikom za razvoj PB. Ista nema samo protektivno djelovanje, već je u bolesnika s PB odgovorna za sporiju progresiju bolesti i bolje zdravstvene ishode. Produženje tjelesne aktivnosti za po 30 minuta/tjedno u tih bolesnika značajno poboljšava kvalitetu života i smanjuje simptome PB (91).

1. Uvod

Povoljan učinak u neuroprotekciji pokazale su i određene skupine lijekova. Gudala i sur. su meta-analizom dokazali da korisnici blokatora kalcijevih kanala imaju 19 % manju vjerojatnost razvoja PB, neovisno o vrsti lijeka. Obzirom da se zna da neuroni supstancije nigre imaju kalcijske naponske kanale, kao i da prekomjerni utok kalcija u stanice može uzrokovati nakupljanje α -sinukleina, jasno je kako blokatori navedenih kanala mogu djelovati neuroprotektivno (92). Druga meta-analiza je pokazala sličan protektivni učinak statina, s također 19 %-tnom manjom vjerojatnosti razvoja PB. I ovdje moguće objašnjenje dolazi putem *in vitro* studija, koje su pokazale da statini djeluju na više razina. Osim što smanjuju aktivaciju astrocita i djeluju anti-inflamatorno, oni smanjuju i agregaciju α -sinukleina i reguliraju NMDA receptore, sprječavajući glutamatnu ekscitotoksičnost (93).

1.5. Neuroradiološke metode u istraživanju Parkinsonove bolesti

Istraživači već desetljećima nastoje korelirati patofiziološke mehanizme uočene *in vivo* i *in vitro* sa neuroanatomskim promjenama detektiranim radiološkim metodama. Veliki korak je bio izum pozitronske emisijske tomografije (PET) za detekciju proteina prijenosnika dopamina (DaT-SCAN). Temelji se na detekciji transportera dopamina (DaT), koji se nalaze u membrani presinaptičkih završetaka dopaminergičkih neurona i odgovorni su za ponovnu pohranu dopamina iz sinaptičke pukotine. Njihove snižene razine odražavaju stupanj gubitka presinaptičkih dopaminergičkih neurona u striatumu i mogu se koristiti kao dijagnostički biomarker PB. Iako se inicijalno koristila u istraživanjima, ova metoda je već duži niz godina prisutna u rutinskoj kliničkoj praksi. Pri tome se koriste različiti radiofarmaci koji se ciljano vežu na proteine transportere dopamina. Osim dijagnoze, metoda se u istraživanjima koristi i za praćenje težine bolesti, jer rezultati koreliraju sa težinom motoričkih simptoma (42). Manja je uloga drugih oblika PET, iako postoje razni radioligandi korisni u detekciji metaboličkih uzoraka u bazalnim ganglijima, koji se mogu korelirati s različitim oblicima bolesti. U zadnje vrijeme aktualan je radioligand *IIC-BU99008*, kao marker astroglijalne aktivacije, koji pokazuje povezanost sa težinom PB i kognitivnim propadanjem (43).

Standardna MR mozga s većom jačinom magnetskog polja (od 7T) pokazala je suptilne promjene u supstanciji nigri, koji do sada nisu mogli biti uočeni drugim neuroradiološkim metodama (44). Štoviše, posebnim sekvencama koje detektiraju signal već spomenutog proteina neuromelanina, može se procijeniti gubitak neurona u *supstanciji nigri*, ali i korelirati deficit sa težinom PB (45). Difuzijski MR mozga posebno je vrijedan u procjeni cjelovitosti *supstancije nigre*. Ofori i sur. pokazali su da uzdužne promjene u slobodnoj vodi unutar supstancije nigre mogu poslužiti kao neinvazivni markeri progresije bolesti, čak i u ranim

1. Uvod

fazama PD (46). Ova tehnika omogućuje otkrivanje mikrostrukturnih promjena koje mogu prethoditi kliničkim simptomima, ističući njezin potencijal kao ranog dijagnostičkog alata. Slično, Planetta i sur. istaknuli su korisnost difuzijske MR mozga u razlikovanju PB od atipičnih parkinsonizama, pokazujući da difuzijska metrika može učinkovito klasificirati ta stanja. U istraživanju je udio slobodne vode povišen u supstanciji nigri u PB, multiploj sistemskoj atrofiji i progresivnoj supranuklearnoj paralizi, ali je u PB on ograničen samo na supstanciju nigru, a u drugim stanjima zahvaćeni su i drugi dijelovi bazalnih ganglija, talamus i cerebellum (47). Uz strukturno oslikavanje, funkcionalna magnetska rezonancija (eng. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) korištena je za istraživanje povezanosti neuronskih mreža. Istraživanje Pereire i sur. je pokazalo da su promijenjeni obrasci povezanosti u motoričkim i kognitivnim mrežama povezani s motoričkim i nemotoričkim simptomima bolesti (48). Iako ova metoda nema preciznost valjanog biomarkera, funkcionalna perspektiva nadopunjuje strukturalne nalaze i poboljšava naše razumijevanje prirode PB. Iako razne MR sekvence i načini primjene obećavaju, treba uzeti u obzir trenutnu varijabilnost u slikovnim protokolima i tumačenju, što može zakomplicirati standardizaciju MR kao dijagnostičkog alata. Dodatno, ostaje pitanje i dostupnosti ovakvih visokotehnoloških metoda široj populaciji, što ograničava njihovu primjenu.

1.6. Simptomi Parkinsonove bolesti

1.6.1. Motorički simptomi

Kao posljedica difuzne patologije PB kliničku sliku karakteriziraju brojni motorički i nemotorički simptomi. Od motoričkih simptoma dominiraju bradikineza i hipokinezija, rigor, tremor, hipomimija, posturalna nestabilnost i smetnje govora, a uzrokovani su degeneracijom dopaminergičkog sustava u bazalnim ganglijima (25). Pri prvom pregledu bolesnika upravo ovi simptomi su najupečatljiviji, te se na temelju njih i postavlja dijagnoza PB.

Bradikineza je kardinalna značajka PB koja obilježava usporenost pokreta, dok hipokinezija govori o smanjenoj amplitudi pokreta. Obje značajke nisu isključive samo za Parkinsonovu bolest, već se mogu uočiti i u drugim neurološkim stanjima koja zahvaćaju mali mozak i kortikospinalni sustav. Iako je u nastanku istih ključna degeneracija neurona supstancije nigre, zbog čega se smanjuje aktivacija primarnog motoričkog korteksa, istraživanje Bologne i sur. je pokazalo da su promjene prisutne i unutar samog primarnog motoričkog korteksa (94). Iako od svih motoričkih simptoma suplementacija dopamina najbolje djeluje na bradikinezu i hipokineziju (95), ovaj utjecaj drugih struktura može biti razlog neoptimalnog odgovora na terapiju u pojedinim bolesnika.

1. Uvod

Rigor je značaj motorički simptom koji je karakteriziran pojačanim tonusom mišića i otporom na rastezanje istih. Potencijalan glavni patohistološki mehanizam u podlozi je rana degeneracija monoaminskih jezgara u moždanom deblu, osobito *locus coeruleus* i *raphe* jezgara, što dovodi do modificirane descedentne noradrenergičke i serotoninergičke kontrole interneurona i spinalnih neurona kralježničke moždine. Kao posljedicu toga postoji prekomjerna aktivnost lokalnih neuronskih krugova koji kontroliraju mišićna vretena, te nastup trajno povišenog tonusa (96). Sličan mehanizam je i razlog gubitka tonusa tijekom REM faze spavanja, izraženog u bolesnika koji boluju od REM poremećaja spavanja. U blažih oblika bolesti, rigor se može isprovocirati sa voljnim kretnjama kontralateralnih ekstremiteta, u postupku koji se zove Fromentov manevar (97). Procjena stupnja rigora je značajno ograničena nedostatkom objektivnih metoda i oslanjanjem na subjektivan dojam ispitivača. Tek su nedavna istraživanja pokazala moguću ulogu biomehaničkih ispitivanja pomoću robotike u procjeni rigora (98). Ipak, rigor je jedan od simptoma na koji levodopa ima najbolji učinak, i stoga se uglavnom koristi za procjenu učinkovitosti terapije PB. Adekvatna terapija ovog simptoma je važna jer je veći stupanj rigora donjih ekstremiteta povezan s češćim padovima bolesnika, što dovodi do većeg stupnja invalidnosti, te je povezan s komplikacijama PB i narušavanjem kvalitete života (99).

Većina bolesnika s PB ima prisutan i tremor, koji obilježavaju nevoljne, ritmičke oscilacije ekstremiteta, frekvencije 4-6Hz, prisutne u mirovanju, ali i posturalno i pri intencijskim kretnjama. Javlja se u otprilike 75 % bolesnika, u ranoj fazi bolesti većinom na gornjim ekstremitetima, a tek zatim na donjim ekstremitetima i glavi (100). Kad se javlja izolirano, može ga biti teško razlikovati od esencijalnog tremora. Kao i drugi motorički simptomi, da bi nastao mora postojati dopaminergička denervacija, ali su istraživanja pokazala da je tremor u mirovanju u direktnoj korelaciji s oštećenjem serotoninergičkih *raphe* jezgara u moždanom deblu (101). To je i razlog varijabilnog i često neadekvatnog učinka levodope i dopaminskih agonista u kontroli tremora, zbog čega se često mora kombinirati i više skupina lijekova (102).

Hipomimija ili facijalna bradikineza je jedan od klasičnih simptoma PB i javlja se i u do 70 % bolesnika s ovom bolesti. Prisutna je i u nekim drugim stanjima, kao što su demencija i depresija. Najčešće je simetrična i može se primijetiti u ranoj fazi bolesti. Često je povezana s većim stupnjem bradikineze i rigora, što rezultira višim MDS-UPDRS III (*Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*) skorom. Također, osobe s naglašenom hipomimijom imaju češće i naglašenije zamrzavanje prilikom hoda, kao i lošije rezultate analize kognitivnih funkcija (103). Zanimljivo je da je jedan od motoričkih simptoma sa

1. Uvod

najboljim odgovorom na terapiju levodopom. Pri tome je stupanj poboljšanja u korelaciji sa smanjenjem motoričke simptomatologije na trupu (104).

Rigor aksijalne muskulature, prvenstveno mišića vrata, rezultira i promjenama u posturi bolesnika s PB. Inicijalno dolazi do pojave skolioze ili antekolisa, a u uznapredovaloj fazi bolesti može se javiti i izražena anteriorna fleksija trupa i torakolumbalne kralježnice u vidu kamptokormije. Ponekad je trup flektiran u stranu što se naziva Pisa sindrom. Dodatno, rigor ekstremiteta u kasnijoj fazi bolesti uzrokuje i fleksijski položaj ruku i nogu, te se javlja karakterističan posturalni obrazac koji nazivamo „stav skijaša“. Prekomjerna ekstenzija ili fleksija prstiju šake ili stopala, također može biti prisutna (105). Multicentrična europska i azijska studija je pokazala kako je prevalencija aksijalnih posturalnih deformiteta oko 24 %, sa većom učestalošću u muškaraca, starijih bolesnika i onih s dužim trajanjem bolesti (106). U velikoj talijanskoj kohorti bolesnika s PB, prevalencija kamptokormije je bila 11.2 %, Pisa sindroma 8.8 %, a anterokolisa 6.5 %, uz identične prediktore kao i u prethodno spomenutoj multicentričnoj studiji. Također, ovi bolesnici su uzimali veću ekvivalentnu dnevnu dozu levodope (LEDD- *levodopa equivalent daily dose*), imali više komorbiditeta i češće padove (107). Bolesnici s posturalnim deformitetima imaju značajno veću frekvenciju i intenzitet boli od drugih bolesnika s PB (108), radi čega je odabir adekvatne metode liječenja od ključne važnosti. Početne opcije u liječenju su primjena inhibitora monoamin oksidaze B (MAO-B) ili istradefilina, uz posebne vježbe namijenjene jačanju paraspinalne muskulature. Dodatno, simptomi se mogu smanjiti injiciranjem botulinum toksina. Duboka mozgovna stimulacija subtalamičke jezgre pokazala je dobre rezultate u redukciji težine Pisa sindroma ili kamptokormije. Krajnja opcija je korektivna kirurška operacija defromiteta kralježnice (109).

Posturalna nestabilnost je jedna od najizraženijih simptoma PB koja značajno ograničava bolesnike i narušava njihovu kvalitetu života. Javlja se uglavnom u uznapredovaloj fazi bolesti, a ispituje se pomoću testa retropulzije, u kojem nam je bolesnik okrenut leđima, te povlačimo rukama njegova ramena. Ukoliko bolesnik napravi više od 2 koraka unatrag ili se ne postavi u adekvatnu posturalnu pozu, smatramo da je test pozitivan. Prevalencija ovog simptoma varira ovisno o istraživanju od 38 % do 68 % (110). Obzirom na opsežnije oštećenje sive tvari, kao i neadekvatan odgovor na terapiju levodopom, smatra se da su u patofiziologiji ovog simptoma osim dopaminergičkih bitne i neke druge jezgre, posebno locus coeruleus i pedunkulopontina jezgra, kao strukture zadužene za integraciju senzornih informacija i ravnoteže. Obzirom na veću zahvaćenost gore navedenih noradrenergičkih i kolinergičkih jezgara, ne čudi kako bolesnici s posturalnom nestabilnošću imaju i izraženiji kognitivni deficit (111, 112). Dodatno,

1. Uvod

duboka mozgovna stimulacija jezgara bazalnih ganglija pokazala je tek skromne učinke u liječenju posturalne nestabilnosti, za razliku od stimulacije pedunkulopontine jezgre, koja daje puno bolje rezultate, ali se ne primjenjuje rutinski (113).

Gore navedeni simptomi rezultiraju značajnim smetnjama hoda u bolesnika s PB. U ovih bolesnika hod postupno postaje sporiji, uz skraćenje duljine koraka, festinaciju (nevoljno ubrzavanje prilikom hoda), redukciju sukretnji rukama, sklonost trupa ka naginjanju prema naprijed, probleme sa okretanjem i mijenjanjem smjera, te pojavu zamrzavanja prilikom hoda. Ove karakteristike dovode do učestalih padova, većeg stupnja invaliditeta i smanjene kvalitete života. U početku bolesti smetnje imaju asimetričnu prezentaciju, a kako bolest napreduje postaju generalizirane (114). Trenutni testovi nisu adekvatni za evaluaciju smetnji hoda, jer obuhvaćaju samo neke komponente ovog fenomena, a uz to se temelje na subjektivnoj procjeni. Slično kao i kod posturalne nestabilnosti, i ovdje ulogu imaju određene jezgre u moždanom deblu. Konkretno, mezencefalička lokomotorna regija (MLR), koja se sastoji od gore spomenute pedunkulopontine, klinaste (lat. *nucleus cuneiformis*) i potklinaste (lat. *nucleus subcuneiformis*) jezgre, a prima informacije iz bazalnih ganglija i motoričkog korteksa, te je ključna za održavanje stava tijela i hoda. MLR signalizira pontomedularnoj retikularnoj formaciji (PMRF) da započne s inicijacijom i kontrolom nad spinalnim neuronskim krugovima za oblikovanje stava tijela i hoda. Iako se zna koje su strukture odgovorne za poremećaje hoda u bolesnika s PB, točan patofiziološki mehanizam još nije poznat. Teorije se kreću od lezija jezgara moždanog debla, deficita u izvršnom funkcioniranju, i preopterećenosti kognitivnih mreža uslijed smanjenja dopaminergičkih projekcija (115, 116). Neke komponente ovog poremećaja, kao što su brzina pokreta, duljina koraka i inicijacija hoda, pokazuju dobar odgovor na terapiju levodopom (117). Koristan učinak pokazali su i dopaminski agonisti (iako mogu uzrokovati sedaciju), MAO-B inhibitori, i inhibitori kolinesteraze (115). Neuromodulacijske metode, usmjerene na stimulaciju subtalamičke i pedunkulopontine jezgre, također su pokazale dobar efekt u poboljšanju određenih komponenti hoda (118, 119). Rani početak vježbanja važna je nefarmakološka metoda koja ima ulogu u prevenciji poremećaja hoda (120).

Zamrzavanje tijekom hoda, kao neovisna komponenta u poremećaju hoda, definirana je kao nemogućnost pomicanja stopala i započinjanja kretanja usprkos namjeri hoda. Iako obično traje nekoliko sekundi, u težim slučajevima može trajati i nekoliko minuta, i neovisan je čimbenik koji doprinosi učestalim padovima bolesnika (114). Rijetko se javlja u ranoj fazi bolesti (tek u 7 % bolesnika s PB), i tada treba uzeti u obzir mogućnost da se radi o drugoj

1. Uvod

neurodegenerativnoj bolesti. S progresijom bolesti, ovaj simptom može biti prisutan u do 53 % bolesnika (121). Prediktori pojave ovog simptoma su muški spol, duže trajanje bolesti, kognitivna disfunkcija (koja poglavito zahvaća izvršne funkcije), te depresija i anksioznost. Također, zamrzavanje tijekom hoda je u korelaciji s lošijim rezultatom na MDS-UPDRS III upitniku, posebno u segmentu za ocjenu stava tijela i smetnji hoda. Isto tako, bolesnici s izraženijim motoričkim fluktuacijama češće imaju ovaj simptom, što se objašnjava izraženijom dopaminergičkom denervacijom i manjkom signala iz bazalnih ganglija (122). Patofiziološka osnova ovog simptoma opisana je u odjeljku o smetnjama hoda. Primjena levodope i stimulacija pedunkulopontine jezgre pomažu u redukciji ovog simptoma (118).

1.6.2. Nemotorički simptomi

Kako je već ranije rečeno, poznato je da se nemotorički simptomi javljaju već u prodromalnoj fazi PB i prethode pojavi motoričkih simptoma (123). Nastaju neurodegeneracijom drugih dijelova SŽS, te posljedično smanjenom koncentracijom raznih drugih neurotransmitora, osim dopamina. Iako i dopamin ima ulogu u njihovoj regulaciji, ovaj degenerativni proces objašnjava zašto simptomi često perzistiraju usprkos započetoj terapiji usmjerenoj na nadoknadu dopamina. Simptomi su inicijalno u prodromalnoj fazi blažeg stupnja, uz progresiju tegoba kako bolest napreduje (124). Općenito, terapija i istraživanja PB su dugo vremena bili usmjereni prema liječenju motoričkih simptoma, a ne-motorički simptomi su bili zanemareni. Tek u zadnje vrijeme isti dolaze do izražaja i zapaža se njihov negativan utjecaj na kvalitetu života. Njihova rana pojavnost daje priliku da se razviju određeni biomarkeri usmjereni prema njima, kojima će se učinkovito postaviti dijagnoza prodromalne faze PB, a moguće procijeniti i prognoza bolesti. Više će biti objašnjeno u poglavlju „Biomarkeri Parkinsonove bolesti“.

Najčešći nemotorički simptomi su hiposmija (oslabljen osjet mirisa), neuropsihijatrijski simptomi, opstipacija, bol, poremećaji spavanja, umor i autonomni simptomi (1).

Hiposmija ili anosmija su među najčešćim senzornim smetnjama i javljaju se u 90 % bolesnika sa PB. U ranoj fazi bolesti ovaj simptom najčešće znači zahvaćenost olfaktornog trakta (prvenstveno olfaktornog bulbusa) s Lewyjevim tjelešcima, dok ako nastaje u kasnijoj fazi može upućivati na kolinergičku denervaciju i biti povezana s ranijom kognitivnim propadanjem (125).

Neuropsihijatrijski simptomi (anksioznost i depresija) se javljaju u ranoj fazi bolesti, često su udruženi i ostaju dugo neprepoznati. Anksioznost je prisutna u 60 % bolesnika s PB, a pod najvećim rizikom su žene i osobe s ranim početkom bolesti. Čini se kako sam poremećaj u ovih

1. Uvod

bolesnika ima drukčiju patofiziološku osnovu od depresije i rezultat je složenih oštećenja limbičkih kortiko-striato-talamičkih krugova. Dominantno su zahvaćeni amigdala i prednji cingularni korteks, kod kojih je detektiran smanjeni volumen sive tvari (124, 126). Kako PB progredira i javljaju se izraženije oscilacije motoričkih simptoma, i stupanj anksioznosti raste (127). Depresija je prepoznata u 30 % bolesnika s PB, s time da se uglavnom radi o blažem stupnju depresije, ali s češće izraženima anhedonijom (nemogućnošću doživljaja zadovoljstva ili radosti) i apatijom (manjka interesa ili entuzijazma za aktivnosti). Osim s tjeskobom, u ovih bolesnika često može biti udružena i s kognitivnim smetnjama, poremećajima spavanja i autonomnom simptomatologijom (128). Osim što je u bolesnika s PB i depresijom nađen izraženiji manjak dopaminskih transportera u bazalnim ganglijima u odnosu na bolesnike s PB bez depresije (129), u ovih bolesnika je posebno oštećen noradrenergički sustav u području *locus coeruleus*, talamusa i limbičkih struktura. Obzirom da su te strukture povezane sa osjećajem zadovoljstva i nagrađivanjem, jasno je zašto u depresiji kod bolesnika s PB dominira apatija i anhedonija (130). Čini se ipak da u ovih bolesnika nema razlike u stupnju oštećenja serotoninergičkog sustava (131). Temeljem tih razlika, u ovih bolesnika se u terapiji depresije preporuča primjena inhibitora pohrane noradrenalina (npr. nortriptilin).

Apatija kao simptom može postojati neovisno o depresiji u bolesnika s PB, i prepoznata je u 60 % bolesnika. Patohistološki je karakterizirana ranim oštećenjem cingularnog girusa, ali mogu biti zahvaćeni i drugi dijelovi limbičkog sustava (132). Neka istraživanja su pokazala koristan učinak dopaminskih agonista i rivastigmina u terapiji apatije (133, 134).

Često je s apatijom udružen i umor, koji javlja 50 % bolesnika. Čini se kako umor postoji neovisno o stadiju bolesti i težini motoričkih simptoma, a istraživanja su pokazala oslabljene veze između bazalnih ganglija i limbičkog sustava, kao i smanjenu aktivnost serotoninergičkog sustava (135).

Bol je jedan od najčešćih nemotoričkih simptoma, prisutan u 30 do 85 % bolesnika, iako se smatra da je postotak i značajno veći jer se ne prijavljuje adekvatno. Karakter istog značajno varira od osobe do osobe, jer se može raditi o nociceptivnoj ili neuropatskoj boli, a neki ljudi imaju i izražene parestezije. U bolesnika s PB bol je jača u *off* fazi bolesti (kad dođe do prestanka djelovanja antiparkinsonika, prije uzimanja slijedeće doze lijeka), te u ljudi s bolnim distonim uvrtnjem ekstremiteta (136). S jedne strane bazalni gangliji imaju važnu ulogu u centralnoj obradi i modulaciji boli, čime se smanjuje prag nastanka boli. S druge strane dolazi do degeneracije periakveduktalne sive tvari i monoaminskih jezgara u moždanom deblu (od

1. Uvod

kojih su najvažnije *nuclei raphe* i *locus coeruleus*) koje nadziru silazne i uzlazne nociceptivne putove. Isti zbog oštećenja navedenih struktura nisu dovoljno inhibirani, te jača intenzitet boli (137). Sam intenzitet boli se procjenjuje pomoću upitnika *Kings Parkinson Pain Scale*. Terapija je usmjerena na nadoknadu dopamina, a u slučaju bolnih distonija i neadekvatnog odgovora na terapiju, botulinum toksin je terapija izbora. U slučaju neuropatske boli mogu se ordinirati opioidi ili drugi analgetici (138).

Smetnje spavanja su varijabilna skupina simptoma rane faze PB i mogu se prezentirati raznim kliničkim slikama, od klasične nesanice, halucinacija, noćnih strahova i drugih oblika parasomnija, sindroma nemirnih nogu i periodičkih pokreta udova, do pojačane dnevne pospanosti i raznih kombinacija svega navedenog (139). U strukturi sna bitni su dopaminergički, serotoninergički i noradrenergički sustav, koji su svi u različitoj mjeri zahvaćeni tijekom PB. Dodatno, prestanak terapije u noćnim satima sa produljenom *off* fazom, bolna distonija, akatizija, bradikineza koja otežava postizanje udobnog položaja u krevetu, te autonomna disfunkcija, sve utječu na pogoršanje kvalitete sna. Rani početak simptoma je objašnjen inicijalnim nakupljanjem α -sinukleina u moždanom deblu, prvenstveno ventralnoj tegmentalnoj areji i retikularnoj formaciji čije veze s hipotalamusom reguliraju ciklus budnosti i spavanja (140). Liječenje je ovdje usmjereno na identifikaciju i terapiju stanja koje uzrokuje poremećaj spavanja.

U skupini parasomnija treba spomenuti i poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (*Rapid eye movements sleep Behaviour Disorder – RBD*), karakteriziran gubitkom atonije tijekom REM faze sna, te živim snovima uz kompleksne motoričke obrasce u spavanju. Bolesnik proživljava žive snove (uglavnom noćne more u kojima se bori ili bježi od nekog), ima intenzivne pokrete ekstremitetima i tijelom, te vokalizacije (plakanje, vika, smijeh). U snu bolesnik često može pasti, ozlijediti sebe ili partnera. Dijagnoza se postavlja uz pomoć heteroanamnestičkih podataka i ciljanih upitnika (REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire - RBDSQ) uz nalaz gubitka atonije u REM fazi tijekom cjelonoćne polisomnografije, što je zlatni standard za dijagnozu (141). Prevalencija bolesti varira ovisno o istraživanju i korištenim metodama, ali velika korejska studija uz korištenje polisomnografije pokazala je da ju ima 2 % populacije (142). Javlja se godinama ili desetljećima prije pojave drugih simptoma, obično u petom ili šestom desetljeću života, ali u velikom broju slučajeva evoluiru u druge sinukleinopatije, posebno PB ili demenciju s Lewyjevim tjelešcima. Na razvoj neurodegenerativne bolesti treba posebno posumnjati kad je udružen i s drugim simptomima, kao što su kognitivni deficiti, hiposmija, konstipacija i ortostatska hipotenzija (143). Rizik

1. Uvod

fenokonverzije u drugu sinukleinopatiju se povećava s praćenjem bolesnika, pa tako unutar 2 do 5 godina praćenja iznosi 15-35 %, a od 6 do 15 godina praćenja 41-91,9 % (144). RBD ne mora prethoditi sinukleinopatijama, već se može javiti i na početku i tijekom PB, a klinička slika je identična idiopatskom obliku. Istraživanje Nomura i sur. je detektiralo 46 % pacijenata koji imaju konkomitantnu PB i RBD (145). Zanimljivo, u tih bolesnika pri pojavi simptomatologije RBD nestaje bradikineza i rigor karakteristični za PB, vjerojatno jer dolazi do zaobilaženja uloge bazalnih ganglija u kontroli motorike (146). Bolesnici s udruženim PB i RBD, skloniji su imati akinetsko-rigidni tip PB, lošiji odgovor na levodopu, raniji početak smetnji hoda, te bržu progresiju bolesti (147). Patohistološki u RBD nalazimo promjene identične drugim poremećajima spavanja, sa Lewyjevim tjelešcima koja zahvaćaju strukture moždanog debla i retikularne formacije bitne za regulaciju ciklusa budnosti i spavanja (148). U terapiji RBD bitna je modifikacija životnog prostora, kako bi se sprječilo ozljeđivanje tijekom sna. Od lijekova primjenjuju se melatonin i klonazepam. Važno je izbjegavati primjenu lijekova koji mogu pogoršati RBD, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi, inhibitori monoamin oksidaze i kolinesteraze, te beta blokatori (149).

Određeni stupanj autonomnih simptoma se također javlja već u ranoj fazi PB, a obuhvaća disfunkciju mokraćnog mjehura i gastrointestinalnog trakta, kao i kardiovaskularne simptome. Disfunkcija mokraćnog mjehura uzrokovana je hiperrefleksijom detruzora u stijenci organa, a karakterizirana uglavnom nokturijom i urgencijom urina. Uzrok je neurogeni, a ključan je manjak inhibicijskog djelovanja dopaminergičkog sustava preko D1 receptora na pontini mikturicijski centar, što dovodi do lakšeg otpuštanja vanjskog urinarnog sfinktera i lakšeg otpuštanja mokraće. Agonisti D1 receptora su najefikasnija metoda liječenja urinarne disfunkcije (150, 151). Konstipacija je najčešći simptom gastrointestinalne disfunkcije i jedan od najčešćih simptoma prodromalne faze PB, od kojeg, ovisno o istraživanju, pati od 26,4 do 63% bolesnika s PB. Koliko je opterećenje bolesnika s PB ovim simptomom govori podatak da je konstipacija 3 puta češća u odnosu na zdravu populaciju (152). Navedeni simptom služi kao još jedan dokaz koji podupire teoriju o inicijalnom zahvaćanju enteričkog sustava i dorzalne jezgre vagalnog živca, o čemu smo više govorili u poglavlju „Utjecaj crijeva i mikrobiote na patofiziologiju Parkinsonove bolesti“.

Drugi gastrointestinalni simptomi u ovih bolesnika su slinjenje i disfagija. Točnu prevalenciju ovih smetnji u bolesnika s PB ne znamo, zbog velike varijabilnosti u korištenim upitnicima i dijagnostičkim metodama. Ista varira od 10 do 80 %. Osim poremećaja samog gastrointestinalnog trakta, postoji i cijeli niz drugih promjena koji dovode do ovih simptoma.

1. Uvod

Smatra se da slinjenje u PB nije posljedica prekomjernog stvaranja sline (koje je u ovih bolesnika često čak i smanjeno), već više čimbenika od kojih su najvažniji disfagija, hipomimija i dizartrija (153). Simptomi su izraženiji u bolesnika u kasnijem stadiju bolesti, te u onih koji koriste antidepresive. Slinjenje nije nikako benigan simptom, jer u ovih bolesnika postoji 9,5 puta veća vjerojatnost za respiratornu infekciju u jednogodišnjem periodu uslijed tihe aspiracije sline u dišne putove (154). Orofaringealna i ezofagealna disfagija se obično javlja u kasnijoj fazi PB, a povezana je s velikim rizikom od aspiracije, koji se može zamijetiti u 15 do 65 % bolesnika s disfagijom (155). Najčešći uzrok je gubitak dopaminergičke inervacije bazalnih ganglija i posljedična bradikineza, rigor i hipomotilitet gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, ali ne može se isključiti niti utjecaj periferne denervacije (156).

Kardijalna disfunkcija se javlja u do 80 % bolesnika s PB i najčešće je prisutna kao ortostatska hipotenzija, uslijed koje često dolazi do kompenzatorne hipertenzije u ležećem položaju. Ortostatska hipotenzija je najizraženija tijekom *off* perioda PB, a još jedan entitet koji je prisutan u ovih bolesnika je postprandijalna hipotenzija (157). I ovdje je vjerojatni mehanizam nastanka smetnji povezan s degeneracijom parasimpatičkih i simpatičkih struktura u moždanom deblu i leđnoj moždini koji dovodi do smanjenjog djelovanja noradrenergičkog i kolinergičkog sustava na kardijalnu funkciju (158).

Kognitivni deficiti različitog stupnja su dosta česti i prisutni u 83 % bolesnika s PB. Razlika u odnosu na druge nemotoričke simptome je u tome što se uglavnom javljaju u kasnijem stadiju bolesti i mogu progredirati do demencije karakterizirane gubitkom epizodičkog pamćenja i vidnom apraksijom (159). Histološki su karakterizirani nakupljanjem Lewyjevim tjelešaca u parijetalnim i temporalnim režnjevima, pri čemu opseg zahvaćenosti korelira sa stupnjem demencije (160). Postoji značajno preklapanje u fenotipima bolesnika s PB i demencijom, sa demencijom Lewyjevih tjelešaca i Alzheimerovom demencijom. U ranoj fazi PB može se u bolesnika prepoznati blagi kognitivni deficit ograničen na izvršne funkcije, koji vjerojatno nastaje kao posljedica dopaminergičkog disbalansa između prefrontalnog korteksa i bazalnih ganglija. Naime, kako se smanjuje razina dopamina u bazalnim ganglijima, tako se kompenzatorno povećavaju koncentracije istog u prefrontalnom korteksu, što negativno utječe na kognitivne funkcije. To objašnjava i zašto kognitivni deficiti ovog tipa osciliraju u ljudi s PB ovisno o progresiji bolesti ili dopaminergičkoj terapiji (161, 162).

Još jedan simptom kasne faze PB je psihoza koja se javlja u do 40 % bolesnika s PB, a karakteriziraju ju vidne halucinacije i deluzije. Iako nisu nađene značajnije morfološke razlike

1. Uvod

u SŽS u bolesnika s PB sa i bez psihoze, funkcionalne neuroradiološke metode pokazale su razlike u funkcioniranju temporalne i parijetalne kore i deficitima u obradi vidnih stimulusa, radi čega su oni često krivo interpretirani (163). Dodatno, terapija levodopom, dopaminskim agonistima i antikolinergicima može dovesti do nastanka i pogoršanja psihoze (164). Posljedično, dopaminski antagonisti i atipični antipsihotici koriste se u liječenju psihoze.

Smetnje vida, kao nemotorički simptom PB, su po nekim istraživanjima prisutne u 22 % ljudi s PB i uglavnom se odnose na vidne halucinacije i smanjenu vidnu oštrinu. Napreduju s progresijom bolesti, a značajno je da sama dopaminergička terapija može pogoršati njihov intenzitet. Vidne halucinacije i smanjena vidna oštrina nastaju kao posljedica nakupljanja Lewyjevih tjelešaca u okcipitalnom korteksu i propadanja dopaminergičkih neurona u amakrinim stanicama oka (165). Zanimljivo je da sada znamo da se vidne halucinacije mogu javiti i u prodromalnoj fazi bolesti i kao takve su prediktor kognitivnog propadanja, s narušavanjem izvršnih funkcija u kasnijoj fazi bolesti (166).

1.7. Poremećaji bulbomotorike

Kao važan uzrok smetnji vida, poremećaji bulbomotorike su jedan od najzastupljenijih, ali i najzanemarivanih motoričkih simptoma PB. Razlog možda leži u činjenici da donedavno nije bilo pravih metoda za kvantitativnu procjenu istih, te se evaluacija temeljila na subjektivnoj procjeni. Dodatno, puno bolesnika ne prijavljuje ovaj simptom, misleći da je on rezultat normalnog procesa starenja i „da to tako mora biti“. Također, postoji puno različitih vrsta pokreta, koji su kodirani složenim neuronskim krugovima, sa učestalim preklapanjima pojedinih struktura, radi čega je razumijevanje ovih poremećaja otežano. Obzirom na navedeno, prvo su navedene anatomske osnove bulbomotorike, nakon čega slijedi odjeljak o poremećajima bulbomotorike u bolesnika s PB.

1.7.1. Anatomske osnove bulbomotorike

Brojne anatomske strukture SŽS uključene su u regulaciju bulbomotorike, uključujući temporalnu, parijetalnu i okcipitalnu koru, mali mozak, jezgre kranijalnih živaca i centre za usmjerene pokrete očiju u moždanom deblu i frontalnom korteksu (167). Postoji više neuronskih krugova koji povezuju ove strukture i upravljaju različitim aspektima pojedinih tipova pokreta očiju. Bazalni gangliji igraju važnu ulogu u nadzoru i modulaciji očnih pokreta, indirektno djelujući na te neuronske krugove. Prilikom ispitivanja bulbomotorike procjenjuje se brzina, koordinacija, inicijacija, domet i obim pokretljivosti bulbusa. Pri tome se zasebno ispituju glatki (ispitanik prati glatko kontinuirano kretanje objekta), sakadični (od ispitanika se

1. Uvod

traži da brzo promjeni položaj bulbusa u cilju prebacivanja pogleda sa jednog na drugi objekt) i antisakadični (ispitanik gleda u suprotnom smjeru od podražaja) pokreti bulbusa, te konvergencija.

Općenito su za izvedbu pokreta očiju ključni okulomotorni živci čije jezgre se nalaze u moždanom deblu, a koji inerviraju mišiće za pokretanje očnih jabučica (kao i još neke mišiće, npr, mišiće podizače vjeđa i cilijarni mišić zjenice). Signali za njihovu aktivaciju ili inhibiciju dolaze od gornjih kolikula i centara za upravljanje pogledom u moždanom deblu. Okulomotorni živac je najznačajniji od njih, jer inervira većinu ekstraokularnih mišića, uključujući gornji, donji i medijalni ravni, te donje kose mišiće. Ovaj je živac odgovoran za pokrete oka kao što su elevacija, depresija, adukcija i sposobnost prilagodbe leće za vid na blizinu. Disfunkcija okulomotornog živca može dovesti do stanja kao što su ptoza (spušteni kapak), strabizam (neusklađenost očiju) i diplopija (168). Trohlearni živac inervira gornji kosi mišić, koji je prvenstveno odgovoran za kretanje oka prema dolje i lateralno. Ovaj je živac jedinstven po tome što je jedini kranijalni živac koji izlazi iz dorzalnog dijela moždanog debla i ima najdulji intrakranijski tijek. Oštećenje trohlearnog živca može rezultirati poteškoćama u gledanju prema dolje, osobito kada je oko aducirano, što dovodi do okomitih dvoslika (169). Živac abducens kontrolira lateralni ravni mišić, koji abducira oko. Ovaj živac je ključan za bočni pogled i često je zahvaćen u stanjima koja uključuju povećan intrakranijski tlak ili lezije moždanog debla. Disfunkcija živca abducensa može dovesti do nemogućnosti pomicanja oka prema van, što rezultira ezotropijom (okretanje oka prema unutra) (170).

Tijekom glatkih pokreta oka, vizualni signali i signali potrage uglavnom se obrađuju u srednjim i medijalno gornjim temporalnim regijama, s informacijama koje dolaze iz vizualnog i slušnog korteksa. Povezani su s frontalnim (*frontal eye field*, FEF) i suplementarnim očnim poljem (*supplementary eye field*, SEF), koji šalju signale u gornje kolikule za motoričko izvođenje glatkih pokreta potjere, dok mehanizmi plastičnosti u malom mozgu kontroliraju prilagodbe tih pokreta. Nadalje, duboke cerebelarne i vestibularne jezgre prenose informacije o izvođenju pokreta preko talamusa do FEF-a, koji regulira amplifikaciju signala radi stimulacije i pojačavanja pokreta (171). Fino podešavanje i točnost pokreta očiju zadaća je bazalnih ganglija, posebno dvaju dijelova blijedog tijela (lat. *globus pallidus*, GP) (vanjskog i unutarnjeg) koji reguliraju cerebello-talamo-kortikalne putove (172).

Iz prethodnih studija znamo da je glavni generator refleksnih sakada parijetalno očno polje (PEF) u stražnjem parijetalnom korteksu, koje integrira različite vizualne, slušne i

1. Uvod

somatosenzorne podražaje i određuje amplitudu refleksnih sakada. Postoji izravna veza između PEF-a i gornjeg kolikula za brzo izvođenje ovih sakada. Neizravno, PEF također šalje informacije FEF-u, koji može dodatno kontrolirati refleksne sakade preko veze između repate jezgre (lat. *nucleus caudatus*, NC), SNr i gornjeg kolikula (SC). (167, 173,174). Ova kontrola se postiže stalnim inhibicijskim djelovanjem SNr na SC. Aktivacija NC na SNr zatim dovodi do dezinhibicije SC i poticanja sakadičnih pokreta (175). SC tada aktivira pontinu paramedijalnu pontinu retikularnu formaciju (PPRF) tijekom horizontalnih sakadičnih pokreta oka, dok aktivacija rostralne intersticijske jezgre medijalnog longitudinalnog fascikula (riMLF) regulira vertikalne sakadične pokrete. Različiti dijelovi malog mozga također igraju ulogu u regulaciji sakadičnih pokreta, budući da je flokulus važan za fiksaciju pogleda na određeni objekt, dok dorzalni dio vermisa i duboke cerebelarne jezgre kontroliraju točnost sakadičnih pokreta (176). Antisakade se proizvode sporije jer dorzolateralni i medijalni prefrontalni korteks inhibiraju nepotrebne refleksne sakade koje stvaraju PEF i FEF (173).

S druge strane, za sve vrste voljnih sakada važan je neuronski krug prednje očno polje – bazalni gangliji – gornji kolikuli. Ovdje nemamo direktnu vezu korteksa i gornjih kolikula, zbog čega se one izvode sporije (167, 174). Memorijske sakade su podtip voljnih sakada, čiji generator je također FEF, koji se projicira izravno u SC. Signal iz prethodnih vizualnih podražaja pohranjuje se u kortikalno-subkortikalnoj okulomotornoj petlji (u kojoj sudjeluju brojne strukture za pohranu memorije, ali i NC i SNr). FEF se tada aktivira ovim signalom i stvara memorijsko vođene sakade s projekcijom na SC (177).

Frontalno očno polje i bazalni gangliji igraju važnu ulogu u regulaciji ne samo voljnih i memorijskih sakada, nego i antisakada (178). Kao i kod voljnih sakada i kod antisakada impuls za pokrete očiju dolazi iz frontalnog očnog polja, aktivirajući gornje kolikule. Ipak, ključ antisakadičnih pokreta je djelovanje medijalnog i dorzolateralnog prefrontalnog korteksa koji suprimiraju refleksne sakade i omogućava usmjeravanje pogleda u suprotnom smjeru od podražaja (179).

Konvergencija se događa ekscitacijom retikularnih neurona smještenih u blizini jezgri okulomotornog živca i inhibicijskih signala koji se projiciraju na motoričke jezgre živca abducensa, koji vjerojatno putuju preko internuklearnih neurona jezgri okulomotornog živca (180).

Prilikom dinamičkih promjena položaja tijela i glave, cerebelarni flokulus važan je za kontrolu glatkih pokreta i za kontrolu amplitude i smjera vestibularnog odgovora, dok cerebelarni

1. Uvod

nodulus kontrolira trajanje vestibularnog odgovora. Flokulus je također važan za fiksiranje pogleda na određeni objekt, dok medijalne vestibularne jezgre kontroliraju ekscentričnu fiksaciju pogleda. Dorzalni dio vermis i duboke cerebelarne jezgre kontroliraju točnost sakadičnih pokreta (167).

1.7.2. Bulbomotorika u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

Među brojnim motoričkim simptomima PB opisani su i poremećaji bulbomotorike koji se javljaju u 75 % bolesnika (181,182). Iako postoje manjak podataka o prevalenciji ovih poremećaja u općoj populaciji, jedna britanska longitudinalna studija na većem broju bolesnika upućuje da je ona dosta niža, te da se kreće od 31 % u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, 41 % u dobnoj skupini od 60 do 69 godina, do 51 % u ljudi starijih od 80 godina (183). U dosadašnjim studijama sa *eye-trackerom* u bolesnika sa Parkinsonovom bolesti uočena su oštećenja glatkih, sakadičnih i antisakadičnih pokreta, te konvergencije (169, 184, 185, 186, 187).

Brojne studije su pokazale kako glatki pokreti bulbusa postaju isprekidani (sakadični), sa produženom latencijom i hipometrični (skraćeni) (181, 184, 188, 189). Navedene promjene su prema najnovijim istraživanjima prisutne čak i u nekih ispitanika *s de novo* PB (190). Najveći utjecaj na glatke pokrete ima prevlast indirektnog puta, koji potiče inhibiciju GPe, što dodatno dezinhbibira STN, koja onda pojačava inhibiciju gornjeg kolikula koja dolazi iz GPi. Osim navedene funkcije, čini se da GP direktno djeluje na FEF prilikom izvođenja glatkih pokreta praćenja, tako modificirajući signale koji od FEF idu prema SC (170).

Voljne sakade (horizontalne i vertikalne) postaju ne samo hipometrične i produžene latencije, već su i isprekidane te stepeničaste tako da se očne jabučice kreću u usporenim i isprekidanim sakadičnim pokretima što se smatra da je posljedica inhibicije gornjih kolikula i može se zamijetiti već u ranoj fazi bolesti (184, 187). Novije studije su dokazale kako su navedene promjene u latenciji i točnosti sakade već prisutne kod pacijenata *s de novo* Parkinsonovom bolesti i koreliraju s težinom motoričkih simptoma (169, 191).

Suprotno od voljnih, neka istraživanja su upućivala da su refleksne sakade uglavnom pošteđene do uznapredovalog stadija bolesti, a u početku bolesti čak mogu biti i ubrzane. To se objašnjava time da je u njihovoj regulaciji bitna komunikacija između parijetalnog režnja i gornjih kolikula, dok su bazalni gangliji isključeni iz aktivnosti (185, 187, 189). Međutim, nedavna studija (192) uočila je oštećenje refleksnih sakada u ranoj fazi PB, te postavila hipotezu da je

1. Uvod

navedeno posljedica pretjerane inhibicije SC nedostatkom dopamina u SNc što uzrokuje manjak dezinhibicije u SNr koji utječe na SC.

Bolesnici s PB pokazuju značajne nedostatke i u memorijskim sakadama u usporedbi sa zdravim osobama. Lu i sur. otkrili su da je latencija ovih sakada često produžena u bolesnika s PB, osobito kada zadatak zahtijeva integraciju pamćenja i vizualnih informacija (193). To je u skladu s nalazima Bakhtiarija i sur., koji su izvijestili da se pacijenti s PB bore s inicijacijom i izvođenjem memorijskih sakada (168). Čini se da veliku ulogu imaju oštećenja prednjeg očnog polja i dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, područja ključnih za prostorno pamćenje i izvršne funkcije. Yu i sur. su u istraživanju dokazali kako memorijske sakade značajnije koreliraju s markerima kognitivne funkcije, nego sa težinom motoričkih simptoma, što ih čini potencijalnim biomarkerom za detekciju kognitivne disfunkcije (192). Da dio patofiziologije poremećaja memorijskih sakada zaobilazi bazalne ganglije, govori i činjenica da terapija levodopom nema značajno djelovanje na poboljšanje funkcije memorijskih sakada (193).

Antisakadični pokreti su produžene latencije i povećanog broja pogrešaka što je moguće vezano za disegzekutivni sindrom (nemogućnost adekvatnog upravljanja vlastitim mislima, emocijama ili radnjama), a ne samo za poremećaj bulbomotorike (187, 194). Navedeno je rezultat oštećenja dijelova prefrontalnog korteksa važnih za supresiju refleksnih sakada, i u korelaciji je sa stupnjem kognitivnog oštećenja. Slično kao i kod refleksnih sakada, ranije se smatralo kako je izvođenje antisakada oštećeno tek u uznapredovaloj fazi bolesti. Međutim, Antoniadis i sur. su pronašli kognitivnu disfunkciju i značajno više pogrešaka tijekom izvođenja antisakada u kohorti tek dijagnosticiranih bolesnika s PB u kojih još nije uvedena terapija (195). Ipak, čini se da smetnje dominiraju u uznapredovaloj fazi bolesti, što potkrepljuju podaci studije Waltona i suradnika koji su uočili da su oštećene antisakade povezane sa učestalim freezingom tijekom hoda (194).

Osim toga, u bolesnika s PB je oštećena i konvergencija uz razvoj egzoforije (bijeg jednog bulbusa od medijane linije) uz pojavu *square wave jerks* (poremećaj fiksacije bulbusa sakadičnim intruzijama), te fiksacija pogledom i raspon pokretljivosti očnih jabučica (169, 181, 188). I oštećenje konvergencije korelira sa težinom motoričkih simptoma i jače je izraženo tijekom *off* perioda (186).

Lažno čitanje je test kojim do izražaja dolaze teškoće u bolesnika s PB uslijed poremećaja očnih pokreta uz neadekvatnu integraciju i izvođenje prvenstveno glatkih pokreta čitanja i sakada. Okulomotorne disfunkcije uočene kod ovih bolesnika pridonose izazovima u fluidnom

1. Uvod

čitanju i razumijevanju teksta. Pacijenti s Parkinsonovom bolešću često doživljavaju sakadnu hipometriju, koja se odnosi na tendenciju pravljenja sakada kraćih nego što je potrebno kada se pokušavaju fiksirati na tekst. Ovo oštećenje može dovesti do neučinkovitih obrazaca čitanja, jer pojedinci mogu imati problema s prikladnim skeniranjem redaka teksta, što rezultira produljenim vremenom čitanja i smanjenim razumijevanjem (196). Istraživanje Fujita i sur. ukazuje na to da kognitivno opterećenje povezano sa zadacima čitanja može pogoršati smetnje u glatkom traganju i sakadičnim pokretima, dodatno komplicirajući proces čitanja (197). Interakcija između kognitivnih nedostataka i okulomotorne disfunkcije sugerira da čitanje u PB nije samo mehanički problem pokreta očiju, već uključuje i kognitivne procese višeg reda, kao što su pažnja i pamćenje. Utjecaj dopaminergičkog liječenja na sposobnosti čitanja kod PB je u raznim istaživanjima pokazan kao nedostatan, te da ne vraća u potpunosti normalnu dinamiku pokreta očiju potrebnu za učinkovito čitanje (193).

Važno je naglasiti kako je djelovanje različitih struktura zaduženih za bulbomotoriku međusobno isprepleteno. Ono što im je zajedničko da u zdravih ljudi postoji homeostaza dopamina i svi ti sustavi funkcioniraju usklađeno. Kad dođe do promjena u koncentraciji dopamina (bilo smanjenja uslijed nastupa PB ili povišenja pri primjeni antiparkinsoničke terapije) dolazi i do promjena u bulbomotorici. Jedna od hipoteza je postojanje voljnog sistema (u koji pripadaju prefrontalni korteks i bazalni gangliji) koji tonički inhibira refleksni sustav (gornje kolikule i jezgre bulbomotornih živaca u moždanom deblu), i tako modulira refleksne sakade. Oštećenjem struktura voljnog sustava dolazi do oštećenja voljnih sakada, ali se gubi i inhibicijski učinak, pa su refleksne sakade skraćene latencije, a javlja se i povećan broj pogrešaka prilikom izvođenja antisakada (198, 199). Ova hipoteza ima implikacije i na utjecaj antiparkinsoničke terapije na pokrete očiju, što je tema najnovijih istraživanja. Istraživanje Hood i sur. je detektiralo poboljšano izvođenje antisakada, uz produžene latencije refleksnih sakada (199). U studiji Lu i sur. čini se da terapija levodopom dodatno produžava latenciju sakada, dok se čini da ne utječe na antisakade (193). I studija Waldthaler i sur. je pokazala da antiparkinsonička terapija nema utjecaj na antisakade, dok ih duboka mozgovna stimulacija subtalamičke jezgre povoljno utječe na sposobnost izvođenja ovih pokreta (200). Ako promatramo glatke pokrete praćenja, antiparkinsonička terapija poboljšava njihovu točnost i smanjuje isprekidanost. Međutim, čini se da je učinak ograničen samo na bolesnike u ranoj fazi bolesti, bez pridruženih kognitivnih deficita (197, 201). Za razliku od antiparkinsoničke terapije, za duboku mozgovnu stimulaciju nema toliko podataka. Čini se kako učinka iste ovisi o lokaciji postavljene elektrode, što onda utječe na različite neuronske krugove. Najčvršći

1. Uvod

dokazi postoje za duboku mozgovnu stimulaciju subtalamičke jezgre, koja djeluje obrnuto antiparkinsoničkoj terapiji, te značajno poboljšava sakade i antisakade, dok ne djeluje na, ili može pogoršati, glatke pokrete praćenja. Nedostatak dokaza postoji za utjecaj stimulacije drugih jezgara na poremećaje pokreta (202).

1.8. Dijagnoza Parkinsonove bolesti

Dijagnoza bolesti je isključivo klinička i postavlja se tek kada se klinički jasno manifestiraju motorički simptomi, a to je u pravilu kada nastupi degeneracija oko 70 % neurona SN (203). Kriterije za postavljanje dijagnoze bolesti definirao je *Movement Disorder Society*, te su oni ažurirani 2015. g. Esencijalni kriterij je postojanje parkinsonizma u vidu bradikineze uz bar još jedan simptom u vidu tremora ili rigora. Kako bi bolest bila klinički potvrđena mora postojati odsustvo isključnih kriterija i crvenih zastavica. Kao isključni kriteriji navedeni su znaci zahvaćanja cerebeluma, vertikalna pareza pogleda, postavljena dijagnoza varijanti frontotemporalne demencije, isključivi parkinsonizam donjih udova koji traje duže od 3 godine, tretman lijekovima u dozi i trajanju koje mogu izazvati iatrogeni parkinsonizam, izostanak učinka na terapiju levodopom, znaci kortikalnog senoznog oštećenja, ideomotorne apraksije ili progresivne afazije, uredan funkcionalni *neuroimaging* presinaptičkog dopaminergičkog sustava, te sumnja na drugo stanje koje se prezentira znakovima parkinsonizma. U crvene zastavice pripadaju simptomi koji odstupaju od klasičnog tijeka i slike PB, kao npr. brza progresija poremećaja hoda i stava tijela, rana bulbarna ili respiratorna disfunkcija, izraženi rani autonomni znaci, učestali padovi, te znaci oštećenja piramidnog sustava (204).

Iako detaljno definirana, ovakva dijagnoza bolesti ima nekoliko nedostataka. Među najvažnijim je što ona zanemaruje prodromalnu fazu bolesti, koja počinje sa nemotoričkim simptomima, posebno u vidu moguće buduće terapije koja bi djelovala u ranoj fazi bolesti. Također, i druge neurodegenerativne bolesti imaju simptome koji se preklapaju sa simptomima PB, što otežava dijagnozu bolesti. Osim toga, dijagnoza se zasniva na stručnosti osobe koja ju postavlja, obzirom da ne postoje razvijeni dijagnostički testovi i biomarkeri koji bi omogućili postavljanje definitivne dijagnoze.

U nejasnim slučajevima, kada postoji diskrepancija između kliničke slike i djelovanja antiparkinsoničke terapije i kod prisustva crvenih zastavica, korisna potporna metoda je, u prethodnom dijelu teksta spomenuti DaT-SCAN. Koristi se za pouzdano diferenciranje bolesti koje su karakterizirane strijatalnim dopaminergičkim deficitom (PB, multipla sistemska

1. Uvod

atrofija, kortikobazalna degeneracija, progresivna supranuklearna paraliza i demencija s Lewyjevim tjelešcima) od drugih uzroka parkinsonizma (esencijalni tremor, vaskularni parkinsonizam, normotenzivni hidrocefalus i dr.) (205).

1.9. Hoehn i Yahr skala

Navedena skala se duži niz godina koristi za evaluaciju progresije bolesti. Inicijalno su je sastavili Hoehn i Yahr 1967.g. i prati prisutnost i intenzitet motoričkih simptoma bolesti (206). Ključna je progresija iz drugog u treći stupanj bolesti, jer signalizira značajno narušenu ravnotežu i smetnje hoda koje uzrokuju nemogućnost obavljanja mnoštva svakodnevnih radnji u vidu hodanja, oblačenja, kupanja i kućanskih aktivnosti. Prosječno vrijeme od dijagnoze bolesti do postizanja ovog stupnja bolesti je 7,73 godine. Negativni prognostički čimbenici za ovu skalu su muški spol, rani poremećaj stava tijela i nedostatak tremora pri dijagnozi bolesti (207). Opsežna istraživanja (208) su pokazala kako skala ispravno korelira s mnoštvom motoričkih simptoma, te progresijom bolesti i odgovorom na terapiju. Također, skala direktno korelira i sa promjenama u DaT-SCAN-u, sa povećanjem obujma dopaminergičke denervacije sa svakim stupnjem na Hoehn i Yahr skali (209). Međutim, skala je često i kritizirana jer fokus stavlja upravo na motoričke simptome i pojednostavljuje bolest, a zanemaruje čitav spektar nemotoričkih simptoma, kao što su kognitivno propadanje i emocionalne smetnje. Ipak, studije pokazuju da ova skala ipak može dati uvid u pojavnost nemotoričkih simptoma, da bi se mogla koristiti prilikom diferencijacije demencije i blagog spoznajnog poremećaja, kao i za detaljnu analizu utjecaja simptoma na kvalitetu života (210).

1.10. Podjele Parkinsonove bolesti

U istraživanjima PB korištene su mnoge podjele prema različitim kriterijima, od one prema vremenu početka bolesti, prema težini simptoma PB, prisutnosti nemotoričkih simptoma, do novije podjele PB prema patohistološkim karakteristikama i načinu širenja bolesti. Posebno su istraživanja u bolesnika s različitom težinom motoričkih simptoma i prevalencijom nemotoričkih simptoma kratkoročnim praćenjem pokazale razlike u karakteristikama različitih podtipova (211, 212). Međutim, novija istraživanja s dugoročnim praćenjem su pokazala kako bolesnici s PB inicijalno svrstani u ove podtipove često prelaze iz jednog podtipa u drugi, te kako među njima nema značajnih razlika u opterećenosti težinom bolesti, kao ni u razvoju komplikacija bolesti (213, 214). Obzirom na te promjene, u ovom istraživanju smo se odlučili bazirati na podjeli PB prema vremenu nastanka i na onoj koja se temelji na patohistološkim značajkama.

1.10.1. Podjela Parkinsonove bolesti prema dobi početka

Podjela prema nastanku bolesti jedna je od najstandardnijih podjela korištenih u istraživanju PB. Bazira se na dobi početka nastanka motoričkih simptoma PB, koji omogućavaju postavljanje dijagnoze bolesti. Odnosi se na one bolesnike s ranim (*early-onset Parkinson disease*, EOPD) i kasnim početkom (*late-onset Parkinson's disease*, LOPD). Nije jasno utvrđeno koja bi dobna granica najbolje odvojila ova dva entiteta, zbog čega prevalencija bolesti u epidemiološkim istraživanjima značajno varira. Ipak, većina studija kao graničnu vrijednost između ova dva stanja koristi dob od 50 godina. Na zapadnoj hemisferi prevalencija EOPD se kreće od 5 do 7 %, dok je u Japanu ona dosta viša i kreće se od 10 do 14 %, moguće uslijed utjecaja gena (215). I inače se zna da velik udio ovog entiteta nastaje radi genetskih mutacija, pa je tako udio PB genetske etiologije u bolesnika s EOPD 20 %, nasuprot LOPD bolesnika kod kojih je on 6.9 % (216). Detaljnije je genetska etiologija bolesti objašnjena u poglavlju „Utjecaj gena u patofiziologiji Parkinsonove bolesti“. Kao što i epidemiološki podaci sugeriraju, čini se da je ovakva podjela PB uistinu zasnovana na drukčijim biološkim osnovama i progresiji bolesti. Schirinzi i sur. su dokazali da bolesnici s LOPD imaju brži nastup mitohondrijske disfunkcije i izraženiji utjecaj oksidativnog stresa, karakteriziranih biomarkerima u likvoru i serumu (217). Također, isti istraživači su pokazali kako bolesnici s LOPD imaju veće koncentracije tau proteina u likvoru i prominentnije nemotoričke simptome bolesti, što su povezali sa raširenom neuropatologijom koja se ne može u potpunosti pripisati samo starenju. Njihova hipoteza je da ove dvije podskupine bolesnika imaju različit patofiziološki mehanizam nastanka i progresije PB. I ranija istraživanja su upućivala na razlike u tijeku i simptomatologiji bolesti ovisno o početku nastanka. Halliday i McCann su u istraživanju detektirali bolesnike sa EOPD koje karakterizira spora progresija, uz iznimku 25 % bolesnika sa malignom formom bolesti i brzim zahvaćanjem neokorteksa, te ranim nastupom demencije (što je mogući utjecaj pojedinih genskih mutacija u ovih bolesnika). S druge strane bolesnici sa LOPD obilježeni su kompleksnijom kliničkom slikom, bržom progresijom demencije i kraćim preživljenjem (218). Od motoričkih simptoma, u bolesnika s EOPD češći su distonija i rigor, dok drugi motorički simptomi nisu toliko zastupljeni (219). Zanimljivo, bolesnici s ranim početkom PB imaju izraženije motoričke fluktuacije i diskinezije na terapiju levodopom. Mogući odgovor je opet u drukčijem patofiziološkom mehanizmu, pošto je istraživanje pomoću PET CT detektiralo kako ovi bolesnici imaju veću razgradnju dopamina, dok je kod bolesnika s PB kasnog početka glavni mehanizam deficit u sintezi i pohrani dopamina (220). Iako je u bolesnika s EOPD progresija bolesti sporija, a motorički simptomi manje izraženi, ovi bolesnici imaju veće opterećenje nekim nemotoričkim simptomima,

1. Uvod

posebno depresijom i seksualnom disfunkcijom, čija je učestalost dvostruko do trostruko veća u ovih bolesnika u odnosu na bolesnike s LOPD (221). Kognitivni deficiti su pak izraženiji u bolesnika s LOPD, što i ne čudi obzirom na doprinos starenja kognitivnom propadanju. Jedna neuroradiološka studija korištenjem *DAT scana* je pokazala kako bolesnici s EOPD imaju veće zahvaćanje putamena u usporedbi s NC, dok je to zahvaćanje u bolesnika s LOPD uniformno. To bi moglo objasniti zašto bolesnici s ranim početkom PB imaju bolje očuvane psihomotorne i složene kognitivne funkcije, za koje je zaslužan NC (222). Općenito, razna istraživanja su pokazala kako u mlađih ljudi postoje razvijeni mehanizmi kompenzacije degradacije dopaminergičkog sustava, zbog čega se u njih simptomi očituju sporije i suptilnije. To dovodi do toga da iza identičnog opterećenja simptomima stoji lošiji patohistološki nalaz na bazalnim ganglijima u bolesnika s EOPD (223). Obzirom na sve navedeno, ako znamo kako se radi o mladim, radno sposobnim ljudima, s društvenim i obiteljskim ulogama, onda ne čudi kako im PB značajno narušava kvalitetu života, više nego u bolesnika s LOPD (224). Osim kvalitete života, u bolesnika s EOPD je i preživljenje skraćeno. U epidemiološkoj studiji iz Sjedinjenih Američkih Država medijan preživljenja u skupini bolesnika s EOPD je 32 godine, dok je u njihovih vršnjaka koji nemaju tu bolest 47 godina. S druge strane bolesnici s EOPD imaju preživljenje od 9.3 godine, dok je kod njihovih vršnjaka bez bolesti medijan 9.5 godina (225).

1.10.2. Podjela Parkinsonove bolesti prema patohistološkim značajkama

Jedna od novijih klasifikacija, koja je sve zastupljenija u literaturi, temelji se na početnoj lokalizaciji nakupina α -sinukleina i mehanizmu širenja istih. Bolesnici kod kojih se nakupine najprije pojavljuju u mozgu, a zatim se šire u periferni živčani sustav pripadaju *brain-first* podtipu, dok se oni s početnim nakupinama u enteričkom ili drugim dijelovima perifernog živčanog sustava klasificiraju kao *body-first* podtip. Ne zna se točno zašto dolazi do ovakvih detektiranih patohistoloških razlika, ali jedna od hipoteza tvrdi kako promijenjen sastav crijevne mikrobiote dovode do upalnih promjena sluznice crijeva, pojačanog oksidativnog stresa i oštećenja gastrointestinalne barijere, pri čemu se patološke nakupine α -sinukleina (u vidu Lewyjevih tjelešaca) šire preko EŽS u SŽS, što je slučaj s *body-first* PB. Ovakav način širenja ide u skladu s Braakovom hipotezom progresije PB (31). S druge strane, čini se da se u određenih bolesnika Lewyjeva tjelešca inicijalno nakupljaju unilateralno u amigdali i drugim strukturama limbičkog sustava, te se zatim šire prema bazalnim ganglijima, bez zahvaćanja EŽS. Ponekad, mjesto ulaska patoloških nakupina u SŽS može biti i olfaktorni bulbus. Takvi bolesnici su svrstani u *brain-first* podtip PB (33). Valja naglasiti kako su inicijalne patohistološke promjene suptilne i događaju se i do nekoliko desetljeća prije same pojave

1. Uvod

motoričkih simptoma. Čini se kako veliku ulogu u razvoju *body-first* podtipa mogu igrati pesticidi i toksini, pod čijim produženim izlaganjem i ingestijom dolazi do promjena u gastrointestinalnom sustavu. S druge strane, faktor u razvoju *brain-first* PB moglo bi biti zagađenje zraka i djelovanje polutanata na olfaktorni bulbus. Glavna razlika između ovih podtipova je početak RBD, koji se u *body-first* podtipu javlja prije samih motoričkih simptoma bolesti. Pretpostavljene patohistološke razlike ova dva podtipa bolesti potvrđene su neuroradiološkim (226, 227) i *post mortem* studijama (228). Simetrična distribucija motoričkih simptoma, rani početak autonomne disfunkcije (posebno konstipacije i ortostatske hipotenzije) i česta anosmija obilježja su *body-first* podtipa. Obzirom na to, ovi bolesnici imaju veće opterećenje nemotoričkim simptomima bolesti (229). Autonomna disfunkcija u ovom podtipu zadržana je i na razini srca, što je potkrepljeno nakupljanjem α -sinukleina i simpatičkom denervacijom miokarda dokazanom scintigrafijom miokarda meta-jodobenzilgvanidina (MIBG) (230), što je još jedan potencijalni biomarker za diferenciranje podtipa PB. Longitudinalna istraživanja pokazuju da se ovakva kardijalna denervacija javlja čak i prije pojave RBD, a u prosjeku od 16 do 20 godina prije pojave motoričkih simptoma i postavljanja dijagnoze PB (231). I najnovije istraživanje Xu i sur. pokazalo je da bolesnici s *body-first* podtipom imaju manje izražene motoričke simptome, prema MDS-UPDRS III upitniku, dok istovremeno imaju i prominentnije nemotoričke simptome (232). S druge strane *brain-first* podtip karakterizira izražena degeneracija nigrostrijatalnog sustava, uz inicijalnu pojavu izraženih motoričkih simptoma asimetrične raspodjele. Od motoričkih simptoma najdominantniji su tremor i rigor. Ovi bolesnici nemaju izraženu autonomnu simptomatologiju, te su uglavnom očuvane kognitivne funkcije (229).

Ova podjela ima značajne implikacije, ne samo iz akademskih razloga, već i zbog utjecaja podtipa bolesti na dijagnozu i liječenje. Obzirom na još dokraja nerazjašnjene kriterije za diferencijaciju bolesnika u ove dvije skupine, stvarna prevalencija pojedinog podtipa značajno varira ovisno o istraživanju. Stoga, identifikacija specifičnih biomarkera povezanih sa svakim podtipom mogla bi poboljšati ranu dijagnozu i prilagoditi terapijske pristupe. Nedavne studije istaknule su razlike u sastavu crijevne mikrobiote sa izraženijim stupnjem crijevne disbioze, uz prevalenciju anaerobnih bakterija, te akumulaciju α -sinukleina u crijevima bolesnika s *body-first* podtipom (233, 234). Studija Park i suradnika je dokazala kako su te promjene u crijevima direktno povezane s postojanjem premotornog RBD, i već spomenutom redukcijom akumulacije MIBG tijekom scintigrafije miokarda u bolesnika s *body-first* podtipom PB. Ova

1. Uvod

dva biomarkera, u kombinaciji s analizom crijevne disbioze, mogu se koristiti u grupiranju bolesnika s PB u ova dva podtipa s velikom osjetljivošću i specifičnošću (235).

1.11. Biomarkeri Parkinsonove bolesti

U ispitivanju PB postoji jasan nedostatak biomarkera koji bi se mogli koristiti u dijagnozi i praćenju progresije bolesti i odabiru adekvatne terapije za PB. Dijagnoza bolesti se i dalje oslanja na pojavu motoričkih znakova i procjenu terapijskog odgovora na primjenu levodope. Jedini zasad validni biomarker u postavljanju dijagnoze bolesti je ranije spomenuti DaT-SCAN (205), ali i njemu za bolju osjetljivost moramo pridružiti kliničke kriterije. U poglavlju „Neuroradiološke metode u istraživanju Parkinsonove bolesti“ spomenuli smo nove dijagnostičke metode sa puno potencijala. Difuzijski i tenzijski MR mozga, te visokosenzitivni MR mozga za detekciju signala neuromelanina svakako obećavaju kao biomarkeri dijagnoze i prognoze bolesti, ali je njihova primjena značajno ograničena cijenom i dostupnošću. Drugi dosad istraživani klinički i biokemijski biomarkeri nisu pokazali dovoljnu osjetljivost i specifičnost u postavljanju dijagnoze. Općenito, slikovne metode koje koriste radioaktivne izotope (SPECT i PET) omogućuju postavljanje dijagnoze bolesti i prije pojave kliničkih simptoma te svojom težinom oštećenja koreliraju sa procesom neurodegeneracije, no ne pomažu u diferencijalnoj dijagnostici različitih parkinsonizama. Već spomenuta scintigrafija srca sa MIBG može poslužiti u diferencijalnoj dijagnostici idiopatske Parkinsonove bolesti od drugih formi parkinsonizma, no može biti negativna kod genskih tipova parkinsonizma i demencije s Lewyjevim tjelešcima. Genske studije imaju ulogu tek kod manjeg postotka bolesnika te postoji mogućnost utjecaja različite penetrantnosti gena i o dobi ovisne ekspresije (236). Mutacije *LRRK2* i *GBA* gena su jedine dovoljno zastupljene u populaciji, kako bi se mogla raditi kohortna istraživanja na ovim pacijentima, te tako pomoći u detektiranju rane faze PB.

Obzirom na razvoj tehnologije i sve dostupnije senzore pokreta, postoje brojna istraživanja koja procjenjuju mogućnost korištenja senzora pokreta kao digitalnih biomarkera u prodromalnoj fazi PB (237). Ovi biomarkeri su osjetljiviji na bradikinezu od tremora i rigora, a koreliraju s MDS-UPDRS III skalom i duljinom trajanja bolesti (238). Iako još nemaju dovoljnu osjetljivost, studije su pokazale da senzori pokreta mogu točno identificirati većinu motoričkih simptoma, i da mogu utjecati na donošenje odluke o daljnjoj terapiji u 80 % bolesnika s PB (239).

1. Uvod

Fokus se polako okreće prema ne-motoričkim simptomima PB, koji se javljaju nekoliko godina prije motoričkih simptoma, te tako obilježavaju prodromalnu fazu PB. Ustanovljeno je da u ranoj fazi bolesti u većine pacijenata dolazi do oštećenja olfaktorne funkcije, poremećaja spavanja (u vidu RBD) i autonomne simptomatologije. Biomarkeri za ranu dijagnozu PB bi se trebali usmjeriti na ove simptome ili njihovu kombinaciju (124). Konstipacija kao rani nemotorički simptom PB je u korelaciji sa široko rasprostranjenim Lewyjevim tjelešcima u EŽS bolesnika s PB. Postojala je hipoteza kako bi se uzimanjem bioptata podsluznice kolona tijekom kolonoskopije mogla patohistološki detektirati PB u prodromalnoj fazi, što bi služilo kao dijagnostički biomarker. Međutim, daljnje istraživanja su pokazala kako se nakupine α -sinukleina mogu naći i u podsluznici zdravih starijih osoba, te kako imunohistokemijsko bojanje nema dovoljnu osjetljivost za dijagnozu PB (59). Potrebne su daljnje analize koje bi ustanovile razlike u uzorcima imunohistokemijskog bojanja bioptata u ljudi sa i bez PB.

U bolesnika sa PB nedostaju studije kojim bi se pokazalo kako se bulbomotorika mijenja kroz godine. Nije poznato prethode li poremećaji bulbomotorike pojavi motoričkih simptoma. Niti jedna studija do sada nije pokušala ispitati značaj analize pokretljivosti očnih jabučica kao osjetljivog prognostičkog ili biomarkera stadija bolesti. Prva studija koja je istaknula značaj testiranja bulbomotorike kao potencijalnog dijagnostičkog biomarkera Parkinsonove bolesti je studija Blekhera i suradnika koja je diferencirala da je hipometrija sakadičnih pokreta tijekom ispitivanja memorijskih sakada tipična u bolesnika sa PB (240). Dodatno, studija Zhang i sur. ustanovila je da su fiksacija pogleda na predmete, učestalost sakada i opseg pokreta očiju poremećeni kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću. Usporedbom bolesnika s PB i kontrolne studije, detektirala je nekoliko parametara pokreta oka (stabilnost fiksacije, latencija sakade, dobitak glatkog praćenja, frekvencija sakade, vidni raspon i učestalost sakade) koji se značajno razlikuju među skupinama i čija bi kombinacija mogla poboljšati dijagnostičku točnost PD na preko 90 %, što omogućuje korištenje uređaja za praćenje oka kao dijagnostičkog biomarkera za PD (169). Zhou i sur. su zaključili kako su promjene u latenciji i točnosti sakada u korelaciji s drugim motoričkim simptomima PB (191). Ipak, postoji manjak dokaza o tome da li i na koji način koreliraju oštećenja bulbomotorike sa određenim nemotoričkim simptomima, kako se mijenjaju ovisno o progresiji bolesti, te postoje li razlike u stupnju težine oštećenja bulbomotorike između pojedinih podtipova PB.

1.12. Terapija Parkinsonove bolesti

Obzirom da simptomatologija PB počinje degeneracijom nigrostrijatalnih neurona, zbog čega dolazi do smanjenja koncentracije endogenog dopamina u SŽS, liječenje je simptomatsko i

1. Uvod

zasniva se na nadoknadi dopamina. Postoji nekoliko skupina lijekova kojima se to postiže, od metaboličkih prekursora istog (levodopa), dopaminskih agonista koji oponašaju djelovanje dopamina, do lijekova koji interferiraju s razgradnjom dopamina ili njegovim ponovnim unosom u neurone (MAO-B inhibitori, inhibitori katehol-O-metil transferaze – COMT). Dodatno se mogu primjenjivati antikolinergici kako bi se smanjio disbalans između dopaminergičke i kolinergičke aktivacije ili amantadin kao lijek za koji se smatra kako povećava sintezu dopamina (241). Medikamentozna terapija najveći učinak pokazuje u prvih nekoliko godina liječenja, nakon kojih učinak slabi, te se češće javljaju nuspojave lijekova i dolazi do pojave motoričkih fluktuacija, o čemu će više biti govora u naknadnom odjeljku. Kao i u drugim bolestima, preferira se monoterapija, iako se zbog gubitka optimalnog učinka u većine pacijenata nakon nekoliko godina moraju uvesti i adjuvantni lijekovi (242). Dodatni mehanizmi liječenja PB su komplementarni medikamentoznoj terapiji, i obuhvaćaju adekvatnu prehranu, fizikalnu terapiju i invazivne metode (pumpe za kontinuiranu primjenu levodopa gela, apomorfinske pumpe, duboka mozgovna stimulacija), koji će biti pojašnjeni u naknadnom odjeljku.

1.12.1. Levodopa

Levodopa je najpotentniji lijek i osnova liječenja PB. Obzirom da sam dopamin ne prolazi krvno-moždanu barijeru, sintetiziran je prekursor 3,4-dihidroksifenil-L-alanin (levodopa) koji to čini, te se u mozgu dekarboksilacijom pretvara u dopamin. Kako bi što više dopamina dospjelo u SŽS, mora se smanjiti njegova razgradnja u gastrointestinalnom sustavu. Zato se lijek primjenjuje s inhibitorom dopa dekarboksilaze (npr. karbidopa), čime se osigurava duži poluvijek raspada i više vršne koncentracije levodope u plazmi (243). Od svih simptoma PB lijek pokazuje najbolji učinak na redukciju bradikinezije, uz nešto skromniji učinak i na rigor i tremor. Najčešće nuspojave lijeka su ograničene na gastrointestinalni trakt i podrazumijevaju mučninu i anoreksiju. Tada treba razmišljati o smanjenju doze, raspodjeli terapije na više manjih doza ili uzimanju terapije nakon obroka. Rjeđe se javljaju kardiovaskularne nuspojave, uglavnom aritmija ili arterijska hipertenzija. Lijek je povezan i s većom vjerojatnošću pojave psihičkih nuspojava u vidu tjeskobe i depresije, a u težim slučajevima i smetenosti i halucinacija, posebno u bolesnika koji već imaju psihijatrijski poremećaj i psihotične epizode. U ovih bolesnika dolazi u obzir primjena atipičnih antipsihotika koji rjeđe izazivaju ijtrogeni ekstrapiramidni sindrom. U određenom broju slučajeva pri dužem uzimanju lijeka opserviran je i nastanak dopaminskog disregulacijskog sindroma pri čemu bolesnik samoinicijativno zloupotrebljava dopaminergike uz pojavu i poremećaja kontrole impulsa (patološko kockanje,

1. Uvod

kleptomanija, hiperseksualnost, razdražljivost) (244). Dugotrajna primjena lijeka često dovodi do razvoja motoričkih fluktuacija, koje će biti opisane naknadno, a nastaju i zbog promjena u apsorpciji lijeka u gastrointestinalnom sustavu kao i promjena u SŽS (242).

Kako bi se reducirale motoričke fluktuacije u uznapredovaloj fazi bolesti, može se kombinacija levodope i karbidope primjenjivati kontinuirano putem pumpe u obliku gela preko formirane gastrojejunostome ili supkutano. Time se smanjuju oscilacije u koncentraciji lijeka u plazmi, koje su odgovorne za *wearing-off* fenomen. Najčešće smetnje ovakve metode liječenja su one od komplikacija prilikom perkutanog postojanja gastrostome, a u literaturi je opisan i mogući nastanak senzorne polineuropatije (245). U zadnje vrijeme na tržištu su dostupne i pumpe za supkutanu primjenu levodope i karbidope. Ova metoda je povezana s manjom stopom komplikacija, uz dobre rezultate u prevenciji diskinezija (246).

1.12.2. Agonisti dopaminskih receptora

Agonisti dopaminskih receptora djeluju izravno na dopaminske receptore na postsinaptičkim neuronima, a prednost im je što ne zahtijevaju prethodnu metabolizaciju, za razliku od levodope. Ovi lijekovi u manjoj mjeri dovode do pojave motoričkih fluktuacija, ali zato u velikom postotku mogu dovesti do sedacije, gastrointestinalnih i bihevioralnih nuspojava, pa u određenih bolesnika mogu uzrokovati pojavu halucinacija i psihoze. Postoji više vrsta lijekova unutar ove skupine. Ropinirol je učinkovit agonist D2 receptora koji se primjenjuje jedanput dnevno. Pramipeksol s druge strane djeluje kako selektivni agonist D3 receptora, moguće kao monoterapija u početnim stadijima PB, ali češće u kombinaciji s levodopom, posebno u osoba s izraženom depresijom. Rotigotin je još jedan lijek iz ove skupine, ali se primjenjuje transdermalno, što dovodi do njegovog postupnog otpuštanja i smanjenja oscilacija u koncentraciji lijeka (247). Apomorfin djeluje kao agonist D2 receptora, primjenjuje se supkutano, ima kratak period djelovanja, pa se uglavnom koristi za ublažavanje *off* perioda u bolesnika sa uznapredovalim oblikom PB na dugogodišnjoj terapiji levodopom. Često je povezan s nuspojavama u vidu nesanice, pospanosti, hipotenzije i mučnine. I ovaj lijek se može primjenjivati supkutano, putem posebne pumpe, djelujući brže na taj način u tretmanu motoričkih fluktuacija. Nedostatak su lokalne reakcije na mjestu uboda u smislu iritacije kože i formacije nodula (248). Slično kao i kod kombinirane primjene levodope i karbidope, i ova invazivna metoda pokazuje dobar učinak u smanjivanju simptoma uznapredovale faze PB i preporučena je njena primjena u ovih bolesnika od strane stručnih društava (249).

1. Uvod

1.12.3. Inhibitori monoamin oksidaze tipa B (MAO-B)

Lijekovi iz ove skupine sprječavaju razgradnju dopamina u sinapsama, zbog čega se primjenjuju u kombinaciji s levodopom. Selegilin se primjenjuje u kombinaciji s levodopom, dok je razagilin potentniji, i može se koristiti kao monoterapija. Safinamid je treći lijek u ovoj skupini, i također se primjenjuje kao adjuvantna terapija. Kao najčešće nuspojave ovih lijekova spominje se kognitivna disfunkcija, mučnina, te poremećaji spavanja. Treba biti oprezan pri istodobnoj primjeni ovih lijekova i tricikličkih antidepresiva ili inhibitora ponovne pohrane serotonina, pošto to može izazvati serotoniniski sindrom karakteriziran mučninom, tresavicom, vrućicom i napadajima (250).

1.12.4. Inhibitori katehol-O-metiltransferaze (COMT)

Lijekovi iz ove skupine se primjenjuju u uznapredovaloj fazi PB, kad već nastupe *on* i *off* periodi. Ciljano djeluju na periferni metabolizam levodope, sprječavajući pojavu njegovih metabolita koji se natječu s levodopom za transport kroz krvno-moždanu barijeru. Time dovode do povećanih koncentracija levodope u SŽS. Tolkapon i entakapon su selektivni COMT inhibitori koji imaju dobro djelovanje, uz veću potentnost ali i veću vjerojatnost nastanka nuspojava od strane tolkapona. Njihove nuspojave proizlaze iz toksičnosti viših koncentracija levodope u SŽS, a najčešći se mučnina, bol u abdomenu, obojen urin i smetenost. Opikapon je noviji lijek koji ima duži poluvijek raspada, pa se primjenjuje jednom dnevno, za razliku od tolkapona i entakapona (251).

1.12.5. Amantadin

Amantadin pripada u skupinu antivirusnih lijekova, uz još do kraja nerezjašnjen mehanizam djelovanja. Istraživanja su pokazala da povećava sintezu dopamina, ali i djeluje antagonistički na glutamatne NMDA receptore, čime može smanjiti diskinezije. Uglavnom se primjenjuje u uznapredovaloj fazi PB, ali mu je primjena ograničena izraženim nuspojavama od strane SŽS (depresija, suicidalne ideje, psihička razdražljivost, psihoza) (252).

1.12.6. Ekvivalentna dnevna doza levodope

Ekvivalentna dnevna doza levodope (LEDD) je standardna mjera kojim se kvantitativno obilježava antiparkinsonička terapija pojedinog bolesnika. Sve druge vrste lijekova se prema Tomlinsonovoj formuli iz 2010. (253) konvertiraju u adekvatnu dnevnu dozu levodope, kako bi se podaci mogli koristiti u istraživanjima, prvenstveno kao sekundarna mjera i korelacija s motoričkim i nemotoričkim simptomima. Nedavno je objavljen i novi članak kojim se predlažu modifikacije u izračunavanju ovih vrijednosti, prvenstveno uslijed pojave novih načina primjene levodope u vidu intratejunalne, inhalacijske ili supkutane primjene (254).

1. Uvod

1.12.7. Motoričke fluktuacije i diskinezije

Motoričke fluktuacije su neizbježna nuspojava primjene levodope kroz duži vremenski period. One podrazumijevaju postupno slabljenje kliničkog odgovora na levodopu, koja se naziva i *wearing-off*. Kako progredira bolest, prijelazi između stanja dobrog terapijskog odgovora (*on* stanje) u stanje izraženih simptoma parkinsonizma (*off* stanje) postaju sve rapidniji, narušavajući kvalitetu života ovih bolesnika. U ranoj fazi bolesti *off* faza je najevidentnija u jutarnjim satima, prije uzimanja jutarnje terapije, obzirom na zadnju dozu lijeka primjenjenu uvečer. Naknadno bolest progredira i *off* stanja su sve češća. Istraživanja pokazuju kako je *wearing-off* prisutan u 40 % bolesnika unutar 4 do 6 godina započinjanja liječenja levodopom. (255). Apomorfin može uzrokovati slično izražene fluktuacije, dok su one manje izražene kod terapije dopaminskim agonistima (256).

Dugotrajna primjena levodope često dovodi i do razvoja diskinezija. Ključni faktor u pojavi diskinezija je hipersenzitizacija dopaminskih D1 receptora u striatumu izloženom smanjenju koncentracije dopamina. Taj fenomen se javlja nekoliko godina nakon početka terapije levodopom i dovodi do disbalansa između ekscitatornog (posredovanog D1) i inhibitornog (posredovanog D2 receptorima) djelovanja bazalnih ganglija, uz prevlast ekscitacije (257). Dodatno, meta analiza Pagana i sur. je dokazala kako bolesnici s PB koji razviju diskinezije imaju aberantno širenje serotoninergičkih završetaka u putamenu, koji također mogu konvertirati egzogenu levodopu u dopamin, te time doprinijeti ekscitaciji, zaobilazeći autoregulatorni učinak dopaminskih receptora (258). Klinički se smetnje očituju sa nevoljnim pokretima koji pokazuju varijabilnost u fenomenologiji i lokalizaciji, te vremenu pojave. Najčešće su diskinezije na vrhuncu doze, koje se prezentiraju balističkim pokretima, korejom ili stereotipijama. Često su asimetrične i najizraženije na onoj strani koja je i inače zahvaćena više. Druga vrsta diskinezija javlja se neposredno prije ili nakon primjene levodope, kada vrijednosti iste osciliraju, i uglavnom se prezentira distonijom i zahvaćanjem nogu. Rijetko se diskinezije mogu javiti i u vidu abdnormalnih pokreta očiju, nevoljnih pokreta abdomena ili kompulzivnog slaganja i sortiranja objekata (tzv. *punding*) (259). Slično motoričkim fluktuacijama, i diskinezije se mogu opservirati već nekoliko mjeseci nakon početka liječenja levodopom, prisutne su u 30 % bolesnika nakon 5 godina liječenja, postotak raste na 59 % nakon 10 godina od uvođenja levodope (260).

Obzirom na moguću toksičnost i promociju oksidativnog stresa uzrokovanog levodopom, postojali su stavovi da liječenje bolesnika s PB treba biti u odgođenoj fazi, nakon progresije simptoma. Tim stavovima potporu je dala velika učestalost motoričkih fluktuacija u bolesnika

1. Uvod

na terapiji levodopom, kako je već navedeno prethodno u tekstu. Kako bi se nuspojave dugotrajnog liječenja levodopom smanjile na najmanju moguću mjeru, ranije je bila praksa u mlađih bolesnika liječenje započeti s dopaminskim agonistima. Istraživanja su ipak pokazala, da su bolesnici s dopaminskim agonistima imali izraženije nuspojave, smanjenu mobilnost i češće odustajanje od terapije (261). Neke odgovore je pružila velika LEAP studija, u kojoj su bolesnici bili podijeljeni na one koji su prilikom dijagnoze bolesti započinjali s terapijom, te one koji su 9mj. primali placebo te tek tada započinjali terapiju levodopom. Ova studija nije dokazala toksičnost levodope, ali je pokazala manje izražene motoričke simptome i bolju kvalitetu života u bolesnika koji su odmah primili terapiju (262). Također, i istraživanja iz manje razvijenih zemalja (u Africi) kod kojih postoji ograničen pristup lijekovima za PB, detektirala su podjednak stupanj pojavnosti motoričkih fluktuacija, neovisno o kasnijem početku liječenja (263). Postoje značajne razlike u podnošljivosti i učinku pojedinih skupina lijekova između različitih pojedinaca. Iako svi lijekovi imaju dobar učinak u ranoj fazi PB, treba imati na umu da je u studijama levodopa pokazala najbolji učinak na mobilnost i motoričke simptome, kao i da je bila povezana s boljom podnošljivošću. Kod primjene levodope treba uzeti u obzir mogućnost razvoja otpornosti na istu u određenog broja bolesnika. Kao mogući krivac navedenog fenomena spominju se promjene crijevne mikrobiote uslijed prehrane i kronične konstipacije. Smatra se da to može dovesti do porasta određenih vrsta bakterija koje imaju enzim dekarboksilazu, kojom mogu konvertirati levodopu u dopamin u crijevima i tako ometati apsorpciju i djelovanje levodope u SŽS (264). Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost pojave motoričkih fluktuacija i diskinezija su viša doza levodope, dobar odgovor na terapiju, mlađa dob početka simptoma i veće opterećenje bolesnika nemotoričkim simptomima (265). Također, u bolesnika koji su imali motoričke fluktuacije u većoj mjeri su primjećene i nemotoričke fluktuacije, dominantno stupnja anksioznosti i depresije, ali i autonomne simptomatologije. S druge strane, terapija pramipeksolom je povezana s redukcijom rizika pojave motoričkih fluktuacija, te sa poboljšanjem psihičkog stanja (266). Stoga su sadašnji stavovi kako se preporuča što raniji početak liječenja u trenutku kada simptomatologija PB narušava kvalitetu života, dok je odabir adekvatnog lijeka individualan, te ovisi o kliničkoj slici, komorbiditetima i podnošljivosti lijeka u bolesnika. Usprkos mogućim motoričkim fluktuacijama, ne treba se libiti uvesti levodopu, uz oprez pri primjeni, započinjanje s malim dozama i postupno povišenje doze.

1.12.8. Invazivne metode

Osim prethodno spomenutih invazivnih metoda koji dovode do bolje distribucije i apsorpcije lijeka (intrajejunalna ili supkutana primjena levodope, supkutana primjena apomorfina), u pomno odabranih bolesnika s uznapredovalnom idiopatskom Parkinsonovom bolesti, moguće je i liječenje dubokom mozgovnom stimulacijom (eng. *deep brain stimulation*, DBS). Tom prilikom se implantira elektroda u subtalamičku, ventralnu intersticijsku jezgru ili unutarnji dio globusa pallidusa, te se ista stimulira. Ovom metodom se mogu smanjiti diskinezije, zamrzavanje prilikom hoda, izraženi tremor i drugi simptomi parkinsonizma (267). Terapija je učinkovita i pokazuje značajnu redukciju u komplikacijama i opterećenju motoričkim simptomima PB, ali i redukciju u nemotoričkim simptomima, posebno depresiji, psihozi i halucinacijama, uz regresiju urinarne inkontinencije i bolju kvalitetu spavanja (268). Čini se kako jednaku učinkovitost ima djelovanje na subtalamičku jezgru i unutarnji dio globusa pallidusa, s tim da stimulacija subtalamičke jezgre omogućava značajniju redukciju antiparkinsoničke terapije (249). Također, ova metoda je sigurna, a učinak je zadržan duži niz godina (u najdužih longitudinalnih studija i do 15 godina) (269).

U manjeg broja bolesnika, u slučaju nedostupnosti ili neučinkovitosti iste, u olakšavanju simptoma parkinsonizma bolesnicima se može ponuditi i drugi oblik invazivnog liječenja koji se bazira na leziji pojedinih jezgara pomoću radiofrekventne termokoagulacije. Izvođenje unilateralne palidotomije pomoću ove metode pokazalo je korisne učinke i može se koristiti kao alternativna metoda (270). Nažalost, lezije drugih dijelova SŽS ovom metodom ili korištenjem radiokirurgije (koja se služi *gamma* zrakama) nisu pokazale prednosti koje bi opravdale rutinsku primjenu u bolesnika. Najnovija invazivna metoda bazirana je na primjeni fokusiranog ultrazvuka navigiranog s MR (*MR guided Focused Ultrasound*, MRgFUS). Pri tome se cilja već opisana subtalamička jezgra ili se radi unilateralna palidotomija ili talamotomija (slično kao kod radiokirurgije). Valja napomenuti kako je ove metoda tek u istraživanjima i zasad rezultati nisu dovoljno uvjerljivi da bi se preporučila rutinska primjena (249).

2. Hipoteza

2. HIPOTEZA

Teži stupanj oštećenja glatkih pokreta praćenja, sakada, antisakada i memorijskih sakada očekuje se utvrditi u ispitanika sa PB u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu te u ispitanika s PB kasnog početka i u *brain-first* podtipu bolesti.

3. Ciljevi istraživanja

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Usporediti prosječne vrijednosti parametara bulbomotorike (glatki pokreti praćenja, voljne, memorijske i refleksne sakade i antisakade) u ispitanika s PB i zdravih kontrola.
2. Korelirati stupanj oštećenja parametara bulbomotorike sa demografskim podacima, motoričkim i nemotoričkim simptomima ispitanika s PB.
3. Usporediti razlike u vrijednostima parametara bulbomotorike između ispitanika s PB ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD).
4. Usporediti razlike u vrijednostima parametara bulbomotorike između ispitanika s *brain-first* i *body-first* podtipom PB.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije i ispitanici

Ovo presječno istraživanje sa kontrolnom skupinom provedeno je na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek. Za istraživanje je ishođena suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku (Klasa: 602-04/21-08/07; Ur. broj: 2158-61-07-21-168 od 9. rujna 2021.) i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek (broj: R1/6414/2021 od 11. svibnja 2021.). Uzimajući u obzir razlike u učestalosti poremećaja bulbomotorike između opće populacije i bolesnika s PB, koristeći program za računanje snage uzorka G, izračunali smo da je potreban uzorak od 64 ispitanika podijeljenih u dvije skupine. Radi dodatne sigurnosti i jače statističke snage, u istraživanje smo uključili dvije skupine sa po 50 ispitanika: kontrolnu skupinu sa zdravim ispitanicima i skupinu bolesnika sa idiopatskom PB, kojima je dijagnoza postavljena kliničkim putem na temelju dijagnostičkih kriterija *Movement Disorder Society* (MDS) (204). Kriteriji isključenja za sudjelovanje u studiji bili su oštećenje mozga bilo koje etiologije (preboljeni moždani udar, tumor mozga, traumatske ozljede mozga i dr.) detektirano intrakranijskim snimanjem (MR ili CT mozga), te poremećaji vida (strabizam, amauroza ili ambliopija, defekti vidnog polja) koji bi mogli utjecati na analizu pokreta očiju. Također su iz istraživanja isključeni dementni bolesnici, korištenjem dijagnostičkih kriterija MDS za demenciju povezanu s PB, čiji rezultat testa *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) je manji od 18 (271, 272).

4.2. Metode istraživanja

Svi ispitanici su ispunili standardni upitnik koji je uključivao podatke o dobi u trenutku početka bolesti, trajanju bolesti, dominantnoj strani tijela i lateralizaciji bolesti, obrazovanju i komorbiditetima. Prema terapiji za PB za svakog smo ispitanika s idiopatskom PB izračunali ekvivalentnu dnevnu dozu levodope (*levodopa equivalent daily dose* – LEDD) (254).

Dodatno su svi ispitanici s PB ispunili upitnike za procjenu motoričkih i nemotoričkih simptoma vezanih uz osnovnu bolest. Za procjenu težine motoričkih simptoma koristili smo upitnik *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*, III. dio (MDS-UPDRS III), a za evaluaciju stupnja bolesti Hoehn i Yahr skalu (206, 273). Za praćenje motoričkih komplikacija PB koristili smo MDS-UPDRS dio IV, dok je MDS-UPDRS II upitnik korišten za procjenu utjecaja motoričkih simptoma na svakodnevne aktivnosti i kvalitetu života. Općeniti nemotorički simptomi i utjecaj istih na aktivnosti svakodnevnog života analizirani pomoću MDS-UPDRS I upitnika (273). Poremećaj spavanja u ovih bolesnika testiran je pomoću *Parkinson Disease Sleep Scale* (PDSS-2) (274), a simptomatologija

4. Ispitanici i metode

poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja procijenjena je korištenjem *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) (275). Nemotorički simptomi su dodatno evaluirani pomoću *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale* (MDS-NMS) (Chaudhuri et al., 2020), dok su autonomne funkcije istražene korištenjem *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms* (SCOPA-AUT) (276). Kognitivne funkcije su procijenjene uz pomoć već spomenutog testa MoCA (277), za procjenu stupnja depresije korišten je *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) (278), a za procjenu stupnja anksioznosti *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (279). Za sve upitnike dobiveni su pristanci za korištenje od nadležnih nositelja prava.

Ispitanici s idiopatskom PB su dodatno svrstani u različite podskupine na temelju dva načina podjele. Prema dobi početka simptoma bolesti ispitanici kod kojih je bolest počela prije 50 godine života su svrstani u podskupinu bolesnika ranog početka bolesti (EOPD), dok su oni kod kojih je bolest počela sa 50 ili više godina svrstani u podskupinu bolesnika kasnog početka bolesti (LOPD) (217). Druga podjela ispitanika s idiopatskom PB je provedena na temelju pretpostavljene patohistološke prezentacije bolesti i prisutnosti poremećaja spavanja (228). Bolesnici koji su u anamnezi navodili prisutstvo simptoma poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja, koji su prethodili motoričkim simptomima bolesti i čiji je *RBDSQ* upitnik pokazao rezultat 5 ili više svrstani su u *body-first* podskupinu, dok su ostali ispitanici s PB svrstani u *brain-first* podskupinu (275).

4.3. Ispitivanje očnih pokreta

Pokreti očiju procijenjeni su pomoću uređaja Tobii Eye Tracker 4C (TOBII AB, Stockholm, Švedska) koji bilježi pokrete očiju frekvencijom od 90Hz prema koordinatama ekrana. Svaki podražaj predstavljen je kao bijela točka na crnoj pozadini. Ovaj je uređaj validiran i pokazao je dosljedne rezultate u točnosti i preciznosti analize pokreta očiju (280). Ispitanik je pri testiranju sjedio na udaljenosti 40 cm od monitora. Prije početka evaluacije, svaki ispitanik je obaviješten o tome što se očekuje u testovima, a nakon toga je prošao kroz proces kalibracije pokreta očiju. Nakon istog provedena je i pokusna baterija testova sa zadacima koji su korišteni i u naknadnom testiranju. Trajanje testa bilo je otprilike 15 minuta za svakog pacijenta. Sva su ispitivanja obavljena tijekom *on* faze PB (otprilike jedan sat nakon uzimanja lijeka). Računalni program za analizu Neus izrađen je na Fakultetu za računalstvo i informatiku Sveučilišta u Ljubljani. Za analizu podataka ove studije korištena je druga verzija navedenog programa.

4. Ispitanici i metode

U zadacima s više pokušaja izračunate su prosječne vrijednosti parametara bulbomotorike, a u istraživanju su kao relevantni podaci korišteni oni od oka na kojem su vidljivi bolji rezultati.

Baterija testova sastoji se od testova za glatke pokrete, refleksne, voljne i memorijske sakade, kao i antisakade. Također smo testirali raspon pokreta očiju i zjenične reakcije, posebno tijekom zadatka čitanja.

Glatki pokreti praćenja testirani su praćenjem točke koja se kreće po horizontalnoj i vertikalnoj osi u tri različite brzine označene trajanjem jednog ciklusa kretanja. Najbrži ciklus traje 1600 milisekundi (ms), sporiji 2400 ms, a najsporiji 4800 ms. Svaki ciklus i os karakteriziraju točnost, brzina, kašnjenje i raspon pokreta očiju, kao i broj fiksacija. Svaki ciklus testiranja proveden je 2 puta u horizontalnoj i 2 puta u vertikalnoj osi.

Također smo procjenjivali 2 tipa sakada navođenih vidnim stimulusom. Refleksne sakade procijenjene su tako da se ispitaniku kaže da usmjeri pogled na točku kada se pojavi na ekranu, kako u vodoravnom tako i u okomitom smjeru. Latencija prvog točnog prikaza, stvarna latencija (prilikom izračuna najmanje 5 točnih prikaza) i broj točnih odgovora u horizontalnoj i vertikalnoj osi bile su promatrane mjere. Ukupno je bilo 7 pokušaja u horizontalnoj i 7 u vertikalnoj osi, uz dužinu stimulusa od 0,8 sekundi i 3 sekunde razmaka između pokušaja.

Testirali smo i voljne sakade tako što smo uputili ispitanike da broje točke koje su prisutne na ekranu. Zatim smo analizirali broj točnih odgovora, trajanje jednog zadatka i odstupanje pokreta očiju tijekom istoga. Test je proveden u 2 navrata, svaki put uz 3 pokušaja, te 4 moguća izbora točnog odgovora.

Memorijske sakade testirane su Corsijevim testom. Corsi blokovi kratkotrajno bi zasvijetlili zelenom bojom prema određenom nasumičnom redoslijedu, a ispitanik je morao zapamtiti ovaj redoslijed i ponoviti ga označavanjem pokretima očiju na ekranu. Druga vrsta zadatka zahtijevala je da se ispitanik prisjeti označenih Corsi blokova, ali da ih označi obrnutim redoslijedom. Broj označenih blokova počinjao je s dva, a povećavao se sa svakim točnim odgovorom. Netočan odgovor zaustavio bi daljnji Corsi ispit. Tijekom testiranja pokreta oka, provedena su četiri ispitivanja (ispitanik je morao pogoditi u dva testiranja pravilan slijed bojanja blokova, a u dva obrnuti slijed istoga). Analizirane mjere bile su broj točnih odgovora pri pravilnom i obrnutom redoslijedu Corsi blokova, ukupan broj točnih odgovora, najviša razina i broj točnih odgovora postignutih na jednom ispitu i najviša dostignuta razina ukupno.

4. Ispitanici i metode

Što se tiče antisakada, ispitanici su zamoljeni da usmjere pogled u suprotnom smjeru od točke koja se pojavljuje. Zadatak je bio izvođen samo u horizontalnoj osi. Tu je bilježen broj korekcija i točnih pokreta, postotak pogrešnih pokreta, stvarna latencija i devijacija pokreta oka. Identično testiranju refleksnih sakada, i ovdje smo imali 7 pokušaja u horizontalnoj osi, uz dužinu stimulusa od 0,8 sekundi i 3 sekunde razmaka između pokušaja.

Dodatno, proveli smo test lažnog čitanja, time što smo ispitanicima zadali da pročitaju tekst na materinjem (hrvatskom) jeziku koji je zahtijevao njihovu pažnju i koncentraciju. Tijekom čitanja bilježili smo postotak pročitaneog teksta (kao marker prosječne brzine čitanja), brzinu sakada, minimalni i maksimalni broj fiksacija oka u jednoj sekundi, trajanje fiksacije oka i razliku u trajanju različitih fiksacija oka.

Rezultati pojedinih parametara glatkih pokreta praćenja (točnost i brzina pokreta i kašnjenje pri pokretima) izražene su kao srednja kvadratna pogreška (eng. *mean squared error*, MSE). Vrijednosti MSE se kreću između 0 i 1, pokazuju koliko određeni podaci odstupaju od regresijske linije, pri čemu niže vrijednosti ukazuju na manje odstupanje od očekivanih vrijednosti. Ostali kvantitativni rezultati parametara bulbomotorike izraženi su u mjernim jedinicama.

4.4. Metode statističke analize

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele, a u ostalim slučajevima korišteni su medijan i granice interkvartilnog raspona. Za testiranje normalnosti distribucije numeričkih varijabli koristili smo Shapiro-Wilksov test. Nominalne varijable uspoređene su Pearsonovim hi-kvadrat testom, dok je u slučaju malog broja uzoraka korišten Fisherov egzaktni test. Za usporedbu numeričkih varijabli korišten je Studentov T-test i ANOVA u slučaju normalne distribucije, dok smo Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test koristili u slučaju neparametrijskih numeričkih varijabli. Korelacije između parametrijskih varijabli utvrđene su Pearsonovim koeficijentom korelacije (r), dok su korelacije između neparametrijskih varijabli testirane Spearmanovim koeficijentom korelacije (ρ). Unutar parametara bulbomotorike usporedili smo prosječne vrijednosti ponavljanih uzoraka. U slučaju dva ponavljana uzorka i urednih parametrijskih vrijednosti istih koristili smo T-test za ponavljane uzorke, dok smo u slučaju neparametrijskih podataka koristili Wilcoxonov test. Obzirom na neparametrijske vrijednosti u slučaju međusobne usporedbe tri ponavljana uzorka koristili smo Friedmanov test, uz naknadan Wilcoxonov test radi detekcije individualnih razlika

4. Ispitanici i metode

između uzoraka. U tom slučaju korištena je Bonferronijeva prilagodba statističke značajnosti $\alpha = 0,017$. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina statističke značajnosti za sve statističke testove (osim Bonferronije prilagodbe Wilcoxonovom testu) je postavljena na $\alpha = 0,05$. Statistička analiza provedena je korištenjem programa SPSS 23.0 (IBM, Chicago, IL, SAD). Potreban uzorak ispitanika u istraživanju dobiven je korištenjem programa G*power 3.1 (Dusseldorf, Njemačka, 2009).

5. REZULTATI

5.1. Opis ispitanika

Prvi cilj istraživanja je bio utvrditi postoje li razlike u pojedinim parametrima bulbomotorike ovisno o postojanju PB. U ispitivanju je sudjelovalo 50 (50 %) ispitanika s idiopatskom PB i 50 (50 %) zdravih kontrola. Kod ispitanika s PB imali smo 36 (72 %) muškaraca i 14 (28 %) žena, dok je u zdravih ispitanika bilo 30 (60 %) muškaraca i 20 (40 %) žena, što ne predstavlja statistički značajnu razliku između dvije skupine ovisno o spolu ($P = 0,21$, Pearson χ^2 test). Nije bilo statistički značajnih razlika ni u dobi, godinama školovanja i kognitivnom statusu (prema MoCA upitniku) ispitanika (Tablica 5.1.1.).

Tablica 5.1.1. Razlike u demografskim karakteristikama ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		P
	Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Dob ispitanika (godine)	65,1 (9,1)	62,7 (8,3)	0,18*
Godine školovanja	12 (12-15)	12 (12-16)	0,08†
MoCA	26 (24,75-28)	27 (26,5-28)	0,11†

*Studentov T-test

†Mann-Whitney U test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*

5.2. Usporedba vrijednosti parametara bulbomotorike između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i kontrolnih ispitanika

Također su uspoređene razlike u parametrima glatkih pokreta praćenja u svim promatranim ciklusima između ovih skupina ispitanika. Pri promatranju rezultata treba imati na umu kako su točnost i brzina, te kašnjenje pokreta obilježene srednjom kvadratnom pogreškom, što je mjera koja pokazuje koliko je odstupanje od parametara stimulusa. Bolje vrijednosti su one bliže 0, dok je pogoršanje vidljivo u tendenciji porasta prema broju 1. U najbržem ciklusu od 1600 ms, ispitanici s PB su pokazali značajno sporije i nepreciznije pokrete, uz veću odgodu pri započinjanju pokreta i broj fiksacija, te manji raspon pokreta u obje promatrane ravnine (Tablica 5.2.1.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.1. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 1600 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Ciklus od 1600 ms	Os	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
		Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	99,73 (56,39-147,20)	67,71 (51,93-100,29)	0,026
	Vertikalna	96,08 (57,10-144,32)	65,34 (48,20-95,73)	0,009
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	Horizontalna	16,14 (14,58–19,70)	0,68 (0,57-0,89)	<0,001
	Vertikalna	16,22 (15,35-18,34)	0,76 (0,62-0,95)	<0,001
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	89,38 (66,45-121,35)	63,50 (45,06-80,41)	<0,001
	Vertikalna	78,46 (55,16-145,41)	53,56 (41,65-76,94)	0,001
Broj fiksacija (N)	Horizontalna	3 (1-5,25)	2 (1-3)	0,048
	Vertikalna	6 (3,25-9)	5 (3,75-7)	0,32
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	Horizontalna	2,41 (0,96-6,71)	6,19 (1,07-4,86)	0,004
	Vertikalna	3,69 (1,11-8,06)	8,30 (1,76-6,52)	0,018

*Mann-Whitney U test

†MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

Kod promatranja srednje brzine ciklusa trajanja 2400 ms zadržane su razlike u brzini i rasponu pokreta, te odgodi pokreta u korist zdravih ispitanika, dok su točnost pokreta i broj fiksacija podjednake (Tablica 5.2.2.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.2. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 2400 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Ciklus od 2400 ms	Os	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
		Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	40,34 (26,59-92,09)	34,38 (25,12-64,02)	0,41
	Vertikalna	51,28 (32,37-111,70)	38,34 (23,60-64,76)	0,06
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	Horizontalna	11,75 (9,45-13,57)	0,48 (0,36-0,68)	<0,001
	Vertikalna	11,82 (10,73-15,06)	0,53 (0,38-0,68)	<0,001
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	36,46 (24,63-58,47)	27,61 (16,80-39,28)	0,002
	Vertikalna	42,50 (21,11-78,28)	18,52 (10,60-33,40)	<0,001
Broj fiksacija (N)	Horizontalna	3 (1-5)	3 (1-5)	0,91
	Vertikalna	5 (3-7)	6,5 (5-8)	0,08
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	Horizontalna	1,47 (0,39-4,32)	8,05 (1,16-47,54)	<0,001
	Vertikalna	4,72 (1,97-9,31)	11,63 (2,88-65,90)	0,003

*Mann-Whitney U test

†MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

U najsporijem ciklusu za testiranje glatkih pokreta praćenja, trajanja 4800 ms i dalje vidimo kako ispitanici s PB imaju značajno sporije pokrete, uz izrađeniju odgodu pri započinjanju pokreta i manji raspon pokreta u odnosu na ispitanike s PB (Tablica 5.2.3.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.3. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja u ciklusu od 4800 ms između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Ciklus od 4800 ms	Os	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
		Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	16,55 (6,11-32,31)	9,27 (6,13-34,96)	0,53
	Vertikalna	21,07 (10,69-59,23)	18,05 (7,87-43,36)	0,37
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	Horizontalna	6,54 (4,91-8,84)	0,30 (0,19-0,45)	<0,001
	Vertikalna	7,78 (5,52-10,74)	0,35 (0,24-0,51)	<0,001
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	Horizontalna	4,10 (2,42-7,92)	2,61 (1,73-4,24)	0,009
	Vertikalna	9,61 (3,94-16,93)	4,29 (2,79-11,90)	0,047
Broj fiksacija (N)	Horizontalna	5,5 (4-8,25)	4 (3-6)	0,014
	Vertikalna	7 ($\pm 4,33$)	7,5 ($\pm 3,07$)	0,95 [†]
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	Horizontalna	1,35 (0,45-3,05)	3,71 (0,98-4,67)	0,001
	Vertikalna	2,96 (1,02-10,93)	13,60 (1,44-69,82)	0,005

*Mann-Whitney U test

[†]Studentov T-test

t MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

Za razliku od glatkih pokreta praćenja, kod analize refleksnih sakada nije nađeno toliko razlika. Ovdje treba napomenuti da je latencija kašnjenje pokreta kod prve izvedene refleksne sakade, dok je stvarna latencija prosjek odgode u započinjaju pokreta kod barem 5 točno izvedenih sakada. Možemo uočiti kako ispitanici s PB imaju veću latenciju pri izvođenju refleksnih sakada u horizontalnoj osi, a da određene razlike postoje i u latenciji u vertikalnoj osi i u stvarnoj latenciji u horizontalnoj osi, ali one ne prelaze granicu statističke značajnosti (Tablica 5.2.4.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.4. Usporedba parametara refleksnih sakada između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Refleksne sakade	Os	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		P
		Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Latencija (ms)	Horizontalna	406,04 (48,06)	384,31 (52,25)	0,034[†]
	Vertikalna	422,74 (106,42)	383,95 (113,05)	0,09 [†]
Stvarna latencija (ms)	Horizontalna	510,83 (54,24)	491,40 (56,84)	0,09 [†]
	Vertikalna	539,33 (150,29)	518,69 (138,32)	0,49 [†]
Broj točnih pogodaka (N)	Horizontalna	7 (6-7)	7 (6-7)	0,69 [*]
	Vertikalna	3 (2-5)	3 (2-4)	0,43 [*]

*Mann-Whitney U test

[†]Studentov T-test

t ms, milisekunda; SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon

Kod ispitivanja voljnih sakada zadatkom brojanjem točaka, ispitanici s PB su imali manji broj točnih pogodaka (5 prema 6, $P = 0,006$, Mann-Whitney U test). Nije bilo razlike u trajanju brojanja i devijaciji pokreta prilikom istoga između ispitanika s PB i zdravih kontrola.

Memorijske sakade testirane su Corsijevim testom. Može se uočiti kako ispitanici s PB puno lošije i nepreciznije izvršavaju zadatke, uz manji broj točnih pogodaka u testu naprijed i unatrag, te manji ukupan broj točnih pogodaka i najviše dostignutu razinu (Tablica 5.2.5.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.5. Usporedba parametara memorijskih sakada između ispitanika s Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola

Corsi test	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Razlika između točnih pogodaka u testu naprijed i unatrag (N)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,76
Broj točnih pogodaka u testu naprijed (N)	0 (0-1)	2 (0-5)	0,002
Broj točnih pogodaka u jednom pokušaju (N)	0 (0-2)	4 (0-6)	<0,001
Najviša dostignuta razina u jednom pokušaju (N)	1 (1-3)	3 (0-4)	0,19
Broj točnih pogodaka u testu unatrag (N)	0 (0-2)	3 (0-5)	<0,001
Ukupan broj točnih pogodaka (N)	1 (1-3)	6 (0-10)	0,001
Ukupno najviša dostignuta razina (N)	0 (0-2,5)	4,5 (0-7)	0,005

*Mann-Whitney U test

Kod analize antisakada, slično kao i kod memorijskih sakada, ispitanici s PB imaju veću nepreciznost i manji broj točnih pogodaka. Također, ispitanici s PB imaju produženu latenciju pokreta, što je na granici statističke značajnosti, ali ju ne prelazi. Ovdje nisu uočene razlike u broju korektivnih pokreta, stvarnoj latenciji i devijaciji pokreta (Tablica 5.2.6.).

Također smo u ispitanika proveli test čitanja, uz detektiranu veću dužinu fiksacije i razliku u dužini fiksacija prilikom čitanja unatrag, te manjim postotkom ekrana pročitanim u jednom navratu u ispitanika s PB (Tablica 5.2.7.).

5. Rezultati

Tablica 5.2.6. Usporedba parametara antisakada između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Antisakade	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Broj korektivnih pokreta	1 (0-2)	1 (0-2,25)	0,37
Latencija (ms)	543,28 (498,23-609,37)	508,50 (449,66-559,01)	0,06
Broj točnih pogodaka (N)	6 (2-7)	13 (11-14)	<0,001
Stvarna latencija (ms)	625,60 (578,14-709,05)	604,08 (543,08-657,07)	0,11
Devijacija pokreta	0,0079 (0,0039-0,0134)	0,0085 (0,0054-0,0182)	0,34

*Mann-Whitney U test

†ms, milisekunda

Tablica 5.2.7. Usporedba parametara antisakada između ispitanika s Parkinsonovom bolesti i zdravih kontrola

Test lažnog čitanja	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		P
	Ispitanici s PB	Zdrave kontrole	
Postotak ekrana koji pročitaju pa se vrte nazad (%)	18,33 (12,78-40,61)	17,20 (9,76-35,95)	0,26*
Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja unatrag (ms)	18,11 (15,25-20,13)	16,05 (1,77-19,08)	0,02*
Postotak ekrana koji pročitaju u jednom navratu (%)	7,49 (6,86-7,88)	7,96 (6,98-9,17)	0,008*
Brzina sakada (m/s)	3,003 (2,75-3,27)	2,903 (2,43-3,33)	0,39*
Broj fiksacija u 1s – najmanje (N)	2,86 (2,31-3,28)	2,65 (1,62-3,20)	0,21*
Broj fiksacija u 1s – najviše (N)	2,99 (2,55-2,99)	3,05 (2,17-3,37)	0,59*
Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad – najmanje	3,09 (0,98)	2,73 (1,37)	0,056†
Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad - najviše	3,45 (2,97-3,94)	3,29 (2,41-4,33)	0,46*
Dužina fiksacije (ms)	244,27 (210,95-291,45)	199,85 (177,65-233,16)	<0,001*
Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja naprijed (ms)	147,68 (131,61-216,28)	138,63 (109,06-176,76)	0,07*

*Mann-Whitney U test

†Studentov T-test

t ms, milisekunda; SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon

5.3. Bulbomotorika u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Osnovne karakteristike ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

U istraživanju je sudjelovalo 50 ispitanika sa PB, od kojih 36 (72%) muškaraca i 14 (28%) žena, prosječne dobi 65,06 godina. Prosjek dobi u kojoj je dijagnosticirana PB je 59,48 ($\pm 9,616$) godina, a medijan dužine trajanja bolesti je 4 (2-7) godina. Prosjek godina školovanja ispitanika je 12 (12-15) godina. Što se tiče medikamentozne terapije, prosječna LEDD vrijednost je 596 mg (400-840 mg). Prosječni rezultati ispitivanja motoričkih i nemotoričkih simptoma PB vidljivi su u Tablici 5.3.1.

Tablica 5.3.1. Rezultati ispitivanja motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

	Aritmetička sredina/medijan	SD/IKR
<i>Upitnici za procjenu motoričkih funkcija</i>		
Hoehn i Yahr	2	1-2
MDS-UPDRS II	8	5-12
MDS-UPDRS III	12,5	9-18,25
MDS-UPDRS IV	0	0-0
<i>Upitnici za procjenu nemotoričkih funkcija</i>		
MDS-UPDRS I	7	3,5-9
MoCA	26,24	2,437
SCOPA-AUT	12	8,5-21
BDI-II	5	3-10
BAI	5	2,5-9
PDSS-2	10	5-15,5
RBDSQ	3	2-6
MDS-NMS	51	29-94,5

*SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Karakteristike parametara bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Promatrajući parametre bulbomotorike u ispitanika s PB, uspoređene su razlike u vrijednostima pojedinih parametara glatkih pokreta bulbusa i refleksnih sakada ovisno o horizontalnoj ili vertikalnoj osi.

Kod glatkih pokreta praćenja vidljivo je da je u najbržem ciklusu jedino broj fiksacija u vertikalnoj osi veći od onog u horizontalnoj, dok su ostali parametri podjednaki neovisno o osi. Kako se usporava ciklus, do izražaja dolaze lošiji rezultati prilikom izvođenja pokreta u

5. Rezultati

vertikalnoj osi. Uz veći broj fiksacija dolazi i do smanjene točnosti i brzine pogleda i većeg raspona pogleda (kao dodatnog znaka nepreciznosti gledanja) (Tablica 5.3.2., 5.3.3. i 5.3.4.).

Tablica 5.3.2. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja s osi pokreta u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 1600 ms	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Horizontalna os	Vertikalna os	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	99,73 (56,39-147,20)	96,08 (57,10-144,32)	0,57
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	16,14 (14,58-19,70)	16,22 (15,35-18,34)	0,45
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	89,38 (66,45-121,35)	78,46 (55,16-145,41)	0,35
Broj fiksacija (N)	3 (1-5,25)	6 (3,25-9)	<0,001
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	2,41 (0,96-6,71)	3,69 (1,11-8,06)	0,055

* Wilcoxon test

†MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

Tablica 5.3.3. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja i osi pokreta u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti (Wilcoxon test)

Glatki pokreti praćenja 2400 ms	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Horizontalna os	Vertikalna os	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	40,34 (26,59-92,09)	51,28 (32,37-111,70)	0,09
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	11,75 (9,45-13,57)	11,82 (10,73-15,06)	0,033
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	36,46 (24,63-58,47)	42,50 (21,11-78,28)	0,43
Broj fiksacija (N)	3 (1-5)	5 (3-7)	<0,001
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	1,47 (0,39-4,32)	4,72 (1,97-9,31)	<0,001

* Wilcoxon test

†MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

5. Rezultati

Tablica 5.3.4. Usporedba parametara glatkih pokreta praćenja i osi pokreta u ciklusu od 4800 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 4800 ms	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		P
	Horizontalna os	Vertikalna os	
Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	16,55 (6,11-32,31)	21,07 (10,69-59,23)	0,03*
Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)	6,54 (4,91-8,84)	7,78 (5,52-10,74)	0,08*
Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)	4,10 (2,42-7,92)	9,61 (3,94-16,93)	0,009*
Broj fiksacija (N)	5,84 (3,28)	7 (4,33)	0,001†
Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	1,35 (0,45-3,05)	2,96 (1,02-10,93)	0,005*

* Wilcoxon test

† T-test za ponavljane uzorke

t MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

Kod testiranja refleksnih sakada ispitanici su imali značajno manji broj točnih pogodaka vidnog stimulusa u vertikalnoj osi, dok razlike u drugim promatranim parametrima nisu bile prisutne (Tablica 5.3.5.).

Tablica 5.3.5. Usporedba parametara refleksnih sakada i osi pokreta u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Refleksne sakade	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		P
	Horizontalna os	Vertikalna os	
Latencija (ms)	406,04 (48,06)	422,74 (106,42)	0,28†
Stvarna latencija (ms)	510,83 (54,24)	539,33 (150,29)	0,17†
Broj točnih pogodaka (N)	7 (1,23)	3 (1,83)	<0,001*

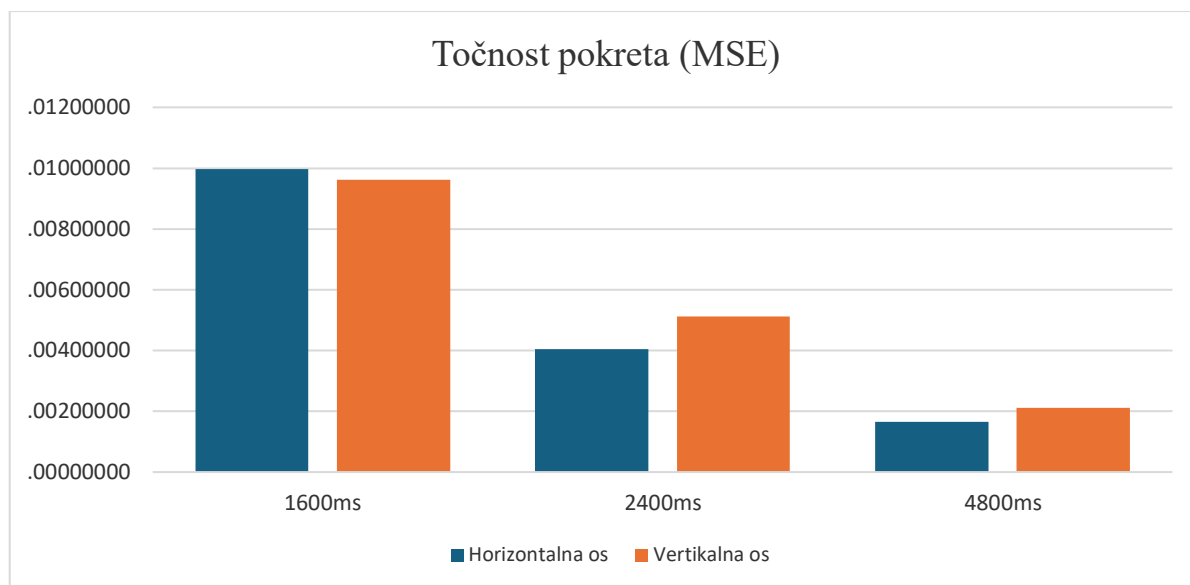
* Wilcoxon test

† T-test za ponavljane uzorke

t ms, milisekunda; SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon

Dodatno su analizirane razlike u pojedinim parametrima glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa. Kod testiranja točnosti pokreta uočeno je kako se ona povećava sa smanjivanjem brzine ciklusa (obzirom na mjeru srednje kvadratne pogreške, bolji su oni rezultati bliži 0), što je prisutno i u horizontalnoj ($P < \mathbf{0,001}$, Friedmanov test) i u vertikalnoj osi ($P < \mathbf{0,001}$, Friedmanov test) (Slika 5.3.1., Tablica 5.3.6.).

5. Rezultati



*MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

Slika 5.3.1. Razlike u točnosti glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Tablica 5.3.6. Statističke vrijednosti usporedbi točnosti glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

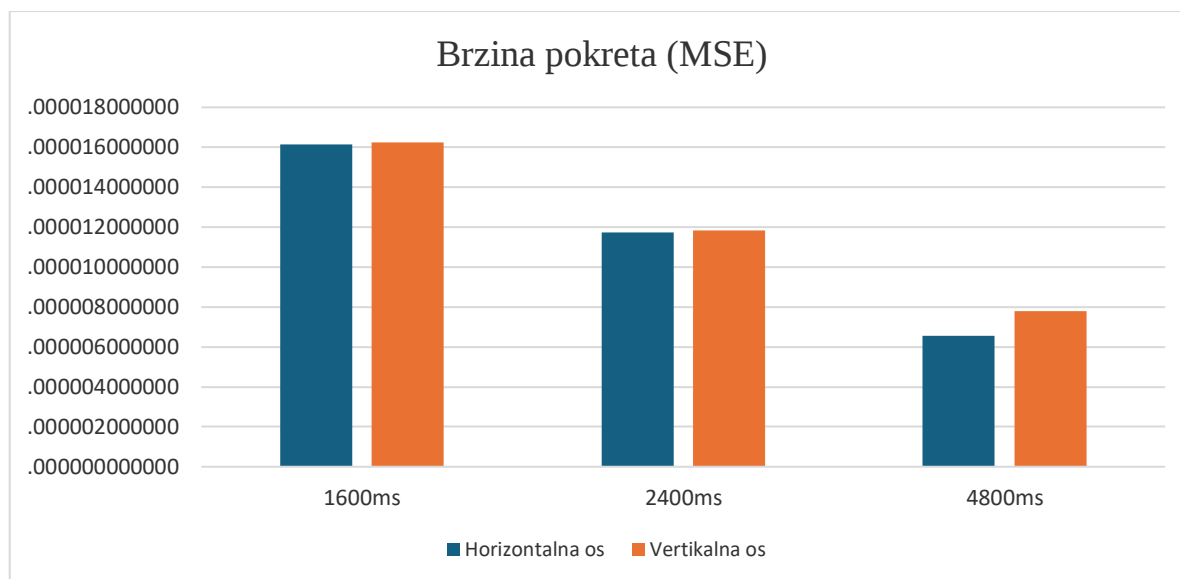
Točnost pokreta (MSE)		2400 ms – 1600 ms	4800 ms – 2400 ms	4800 ms – 1600 ms
Horizontalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001
Vertikalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001

* Wilcoxon test

† MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

Slično točnosti pokreta, i kod brzine pokreta prisutni su inicijalno lošiji rezultati u najbržem ciklusu, uz naknadno statistički značajno poboljšanje sa smanjivanjem brzine ciklusa, i u horizontalnoj ($P < 0,001$, Friedmanov test), i u vertikalnoj osi ($P < 0,001$, Friedmanov test) (Slika 5.3.2., Tablica 5.3.7.).

5. Rezultati



*MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

Slika 5.3.2. Razlike u brzini glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Tablica 5.3.7. Statističke vrijednosti usporedbi brzina glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

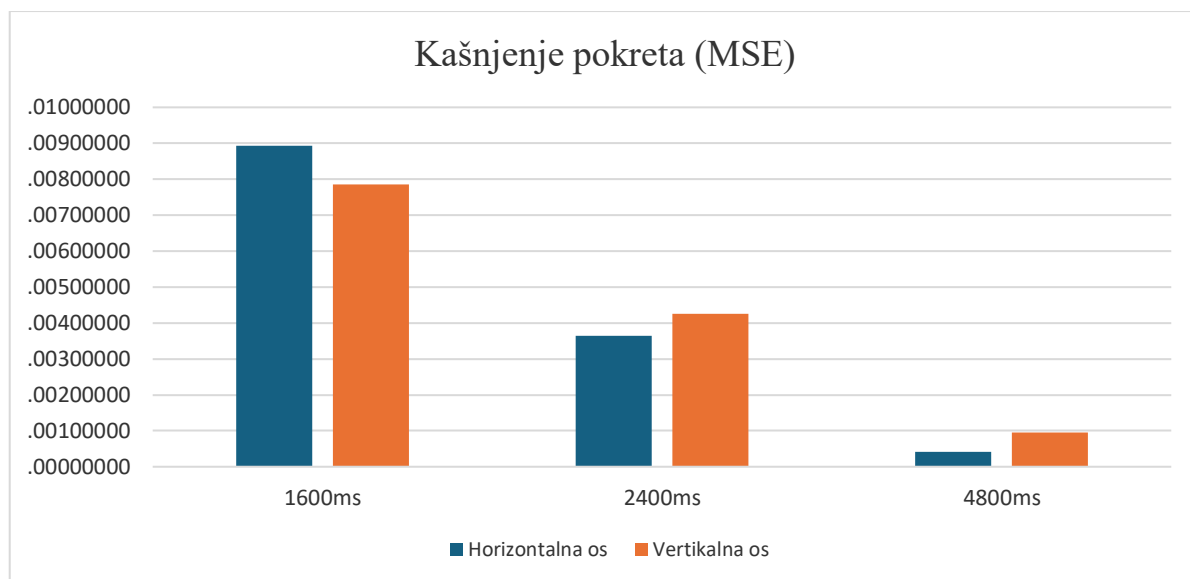
Brzina pokreta (MSE)		2400 ms – 1600 ms	4800 ms – 2400 ms	4800 ms – 1600 ms
Horizontalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001
Vertikalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001

* Wilcoxon test

† MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

I kod kašnjenja pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja prisutni su najlošiji rezultati pri potrebi najbržeg izvođenja pokreta. Kako se smanjuje brzina ciklusa stimulusa, tako dolazi i do smanjenja stupnja kašnjenja pokreta. Te razlike su statistički značajne na svim razinama usporedbi između pojedinih ciklusa, kako za horizontalnu ($P < 0,001$, Friedmanov test), tako i za vertikalnu os ($P < 0,001$, Friedmanov test) (Slika 5.3.3., Tablica 5.3.8.).

5. Rezultati



*MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

Slika 5.3.3. Razlike u kašnjenju pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Tablica 5.3.8. Statističke vrijednosti usporedbi kašnjenja pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

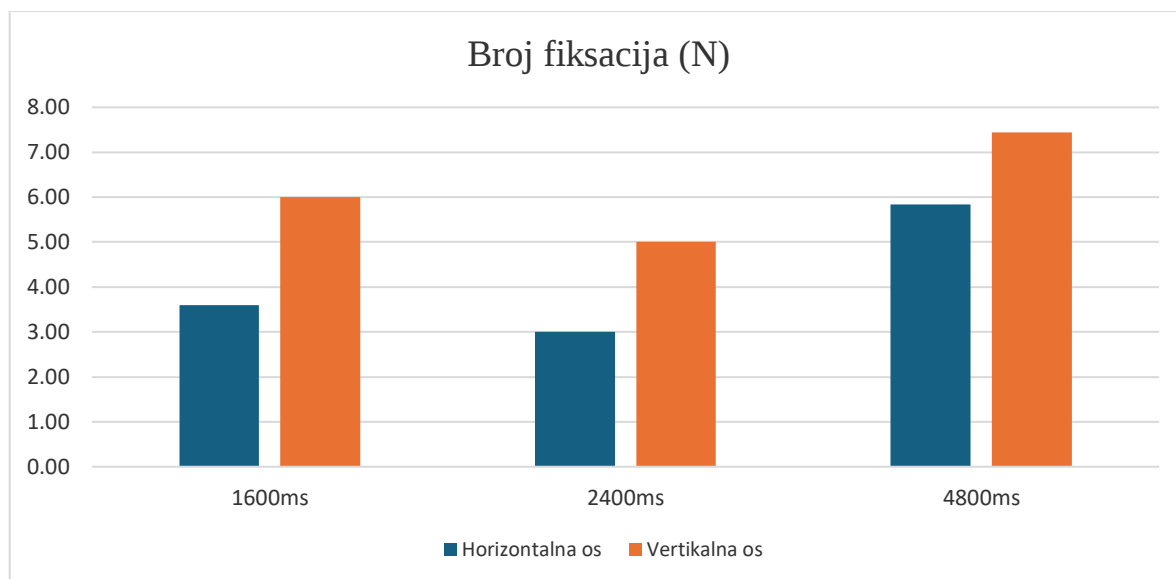
Kašnjenje pokreta (MSE)		2400 ms – 1600 ms	4800 ms – 2400 ms	4800 ms – 1600 ms
Horizontalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001
Vertikalna os	P*	<0,001	<0,001	<0,001

* Wilcoxon test

† MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; ms, milisekunda

Također je uspoređen i prosječan broj fiksacija tijekom izvođenja glatkih pokreta bulbusa. Zanimljivo, vidljivo je da je najmanji broj fiksacija prisutan u srednjoj brzini ciklusa od 2400 ms, dok je u najbržem i najsporijem ciklusu značajno veći. Međutim, vrijednosti broja fiksacija između najbržeg i srednjeg ciklusa nisu dovoljno različite da bi zadovoljile statističku značajnost. S druge strane, u najsporijem ciklusu imamo statistički značajno veći broj fiksacija od najbržeg, ali i srednjeg ciklusa, i u horizontalnoj ($P < 0,001$, Friedmanov test), i u vertikalnoj osi ($P = 0,003$, Friedmanov test), što se razlikuje od drugih promatranih parametara glatkih pokreta praćenja (Slika 5.3.4., Tablica 5.3.9.).

5. Rezultati



*ms, milisekunda

Slika 5.3.4. Razlike u broju fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Tablica 5.3.9. Statističke vrijednosti usporedbi broja fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Broj fiksacija (N)		2400 ms – 1600 ms	4800 ms – 2400 ms	4800 ms – 1600 ms
Horizontalna os	P	0,40*	0,001*	<0,001†
Vertikalna os	P	0,26*	<0,001*	0,012*

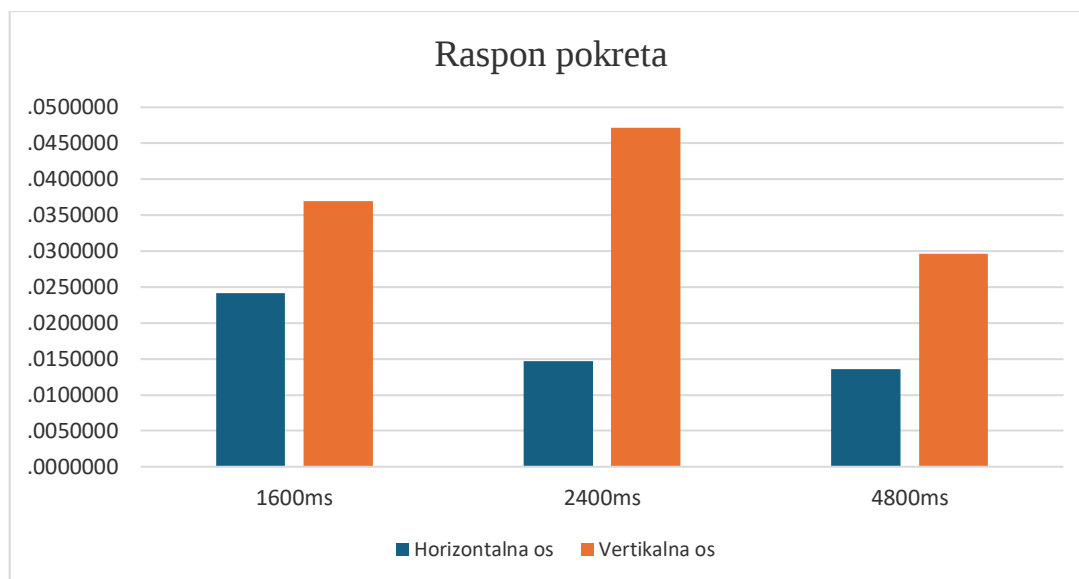
* Wilcoxon test

† T-test za ponavljane uzorke

t ms, milisekunda

Za razliku od drugih promatranih parametara glatkih pokreta praćenja, nema značajnih razlika u rasponu pokreta ovisno o brzini ciklusa, niti u horizontalnoj ($P = 0,41$, Friedmanov test), niti u vertikalnoj osi ($P = 0,12$, Friedmanov test) (Slika 5.3.5. i Tablica 5.3.10.).

5. Rezultati



*ms, milisekunda

Slika 5.3.5. Razlike u rasponu pokreta tijekom glatkih pokreta praćenja ovisno o brzini ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Tablica 5.3.10. Statističke vrijednosti usporedbi broja fiksacija tijekom glatkih pokreta praćenja između pojedinih brzina ciklusa u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Raspon pokreta		2400 ms – 1600 ms	4800 ms – 2400 ms	4800 ms – 1600 ms
Horizontalna os	P*	0,89	0,27	0,22
Vertikalna os	P*	0,32	0,08	0,89

* Wilcoxon test

Korelacija karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti s motoričkim i nemotoričkim upitnicima

Od karakteristika PB u ispitanika, u istraživanju je vidljivo kako dob ispitanika blaže korelira sa vrijednostima MDS-UPDRS III upitnika, ali ne korelira sa drugim motoričkim skalama, vrijednostima LEDD i Hoehn i Yahr stadijem. Također je u istraživanju pronađena umjerena negativna povezanost između dobi početka bolesti i vrijednosti LEDD, kao i umjerena pozitivna povezanost između dužine trajanja bolesti i vrijednosti LEDD. Dob početka bolesti ne korelira sa skalama za procjenu motoričkih simptoma niti Hoehn i Yahr stadijem. Prisutne su razlike između dužine trajanja bolesti i pojavnosti motoričkih komplikacija (prema MDS-UPDRS IV upitniku), ali iste su na granici statističke značajnosti. Nisu nađene korelacije dužine trajanja bolesti sa drugim motoričkim skalama. S druge strane, motoričke komplikacije umjereno pozitivno koreliraju sa antiparkinsoničkom terapijom (prema vrijednostima LEDD).

5. Rezultati

Ako promatramo Hoehn i Yahr stadij, on u ovom istraživanju pokazuje umjerenu pozitivnu korelaciju sa vrijednostima MDS-UPDRS II upitnika i jaku pozitivnu korelaciju sa vrijednostima MDS-UPDRS III upitnika, ali ne i sa motoričkim komplikacijama (Tablica 5.3.11.).

Tablica 5.3.11. Korelacija karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti sa vrijednostima motoričkih upitnika

		MDS-UPDRS II	MDS-UPDRS III	MDS-UPDRS IV	LEDD
Dob ispitanika	rho (P)*	-0,053 (0,69)	0,312 (0,027)	-0,044 (0,76)	-0,188 (0,19)
Dob početka bolesti	rho (P)*	-0,135 (0,36)	-0,272 (0,056)	-0,207 (0,15)	-0,413 (0,003)
Dužina trajanja bolesti	rho (P)*	0,214 (0,14)	0,087 (0,55)	0,271 (0,057)	0,537 (<0,001)
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,401 (0,004)	0,630 (<0,001)	0,178 (0,22)	0,128 (0,38)
LEDD	rho (P)*	0,139 (0,35)	0,140 (0,39)	0,532 (<0,001)	X

* Spearmanov test korelacije

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; LEDD, eng. *levodopa-equivalent daily dose* – ekvivalentna dnevna doza levodope

Uspoređujući karakteristike bolesti i upitnike za procjenu nemotoričkih simptoma nisu nađene statistički značajne korelacije između dobi ispitanika, dobi početka i dužine trajanja PB sa promatranim skalama. Iznimka je Hoehn i Yahr stadij bolesti koji je pozitivno povezan sa većinom skala za evaluaciju nemotoričkih simptoma, s iznimkom vrijednosti MoCA upitnika, gdje postoji statistički značajna negativna korelacija (Tablica 5.3.12.).

Tablica 5.3.12. Korelacija Hoehn i Yahr stadija sa vrijednostima nemotoričkih upitnika u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

		MDS-UPDRS I	MoCA	SCOPA AUT	BDI II	BAI	PDSS-2	RBDSQ	MDS-NMS
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,296 (0,039)	-0,364 (0,009)	0,281 (0,05)	0,266 (0,07)	0,367 (0,009)	0,333 (0,019)	0,255 (0,09)	0,217 (0,14)

* Spearmanov test korelacije

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

5. Rezultati

Korelacija karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti s rezultatima testiranja bulbomotorike

Dob početka i dužina trajanja PB uspoređene su s rezultatima testiranja bulbomotorike. Statistički značajne korelacije navedenih varijabli prisutne su u pojedinim mjerama brzine i točnosti čitanja, kao i broja fiksacija (Tablica 5.3.13.)

Tablica 5.3.13. Korelacije dobi početka i dužine trajanja Parkinsonove bolesti s mjerama testiranja čitanja

Test čitanja		Postotak ekrana koji pročitaj u pa se vrate nazad	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja unatrag	Postotak ekrana koji pročitaj u (brzina čitanja)	Brzina sakada	Broj fiksacija u 1s - najmanje	Broj fiksacija u 1s - najviše	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad - najmanje	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad - najviše	Dužina fiksacije	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja naprijed
Dob početka PB	rho/r (P)	0,285 (0,047)*	-0,199 (0,17)*	-0,027 (0,85)†	-0,229 (0,11)*	-0,454 (0,001)†	-0,429 (0,002)†	-0,125 (0,39)†	-0,162 (0,27)*	0,316 (0,027)†	0,326 (0,022)†
Dužina trajanja PB	rho/r (P)	-0,355 (0,012)*	0,009 (0,95)*	0,158 (0,28)*	0,199 (0,17)*	0,120 (0,41)*	0,052 (0,72)*	0,195 (0,18)*	0,322 (0,024)*	-0,067 (0,66)*	-0,178 (0,22)*

* Spearmanov test korelacije

† Pearsonov test korelacije

t s, sekunda; MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

Također, dob početka PB pozitivno korelira s brzinom glatkih pokreta praćenja u horizontalnoj i vertikalnoj osi, izraženima pomoću srednje kvadratne pogreške. Kako MSE označava odstupanje od optimalnih vrijednosti, vidljivo je da je starija dob početka PB povezana s većim odstupanjima u brzini pokreta u obje promatrane osi, u svim testiranim ciklusima (osim kod horizontalne osi na brzini ciklusa od 2400 ms) (Tablica 5.3.14.).

Tablica 5.3.14. Korelacije dobi početka Parkinsonove bolesti s mjerama testiranja glatkih pokreta očiju

Glatki pokreti praćenja – brzina pokreta (MSE)		1600 ms hor. os	1600 ms vert. os	2400 ms hor. os	2400 ms vert. os	4800 ms hor. os	4800 ms vert. os
Dob početka PB	rho/r (P)	0,363 (0,018)†	0,270 (0,08)*	0,276 (0,08)*	0,339 (0,025)*	0,493 (0,002)†	0,304 (0,042)†

* Spearmanov test korelacije

† Pearsonov test korelacije

t ms, milisekunda; MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška; hor. os, horizontalna os; vert. os, vertikalna os

5. Rezultati

Korelacije vrijednosti motoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika sa idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Nadalje, vrijednosti motoričkih i nemotoričkih upitnika korelirane su sa parametrima bulbomotorike. Kod opserviranja vrijednosti motoričkih upitnika sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 1600 ms, vidljivo je da vrijednosti MDS-UPDRS III upitnika koreliraju sa točnošću pokreta u horizontalnoj osi i brzinom pokreta u vertikalnoj osi. Također, MDS-UPDRS IV upitnik pokazuje negativne korelacije sa brojem fiksacija u horizontalnoj i vertikalnoj osi. Navedene razlike nisu vidljive pri testiranju glatkih pokreta praćenja u sporijem ciklusu od 2400 ms, gdje ipak valja izdvojiti umjerenu negativnu korelaciju između MDS-UPDRS III upitnika i brzine pokreta u vertikalnoj osi (Tablica 5.3.15. i 5.3.16.).

Tablica 5.3.15. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 1600 ms		Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta	Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta
Os		Horizontalna				Vertikalna			
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,350 (0,023)	-0,032 (0,84)	0,115 (0,47)	-0,158 (0,32)	0,130 (0,39)	-0,227 (0,14)	0,018 (0,91)	0,130 (0,40)
MDS-UPDRS II	rho (P)*	0,188 (0,24)	0,097 (0,55)	0,058 (0,72)	0,007 (0,97)	0,231 (0,14)	-0,234 (0,13)	0,069 (0,66)	0,216 (0,17)
MDS-UPDRS III	rho (P)*	0,344 (0,026)	-0,108 (0,49)	0,190 (0,23)	-0,036 (0,82)	0,130 (0,40)	-0,447 (0,002)	0,086 (0,58)	-0,034 (0,83)
MDS-UPDRS IV	rho (P)*	-0,074 (0,64)	0,111 (0,48)	-0,309 (0,047)	-0,099 (0,53)	0,109 (0,48)	0,045 (0,77)	-0,317 (0,036)	0,266 (0,08)

* Spearmanov test korelacije

† ms, milisekunda; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

5. Rezultati

Tablica 5.3.16. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 2400 ms		Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta	Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta
Os		Horizontalna				Vertikalna			
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,127 (0,42)	-0,132 (0,40)	-0,118 (0,46)	0,035 (0,83)	0,053 (0,73)	-0,344 (0,022)	0,154 (0,32)	0,051 (0,74)
MDS-UPDRS II	rho (P)*	0,186 (0,25)	0,173 (0,28)	-0,010 (0,95)	0,199 (0,21)	0,215 (0,16)	-0,269 (0,08)	0,167 (0,29)	0,243 (0,12)
MDS-UPDRS III	rho (P)*	0,199 (0,20)	-0,036 (0,82)	0,041 (0,79)	0,092 (0,56)	0,165 (0,29)	-0,438 (0,003)	0,098 (0,53)	0,061 (0,69)
MDS-UPDRS IV	rho (P)*	-0,052 (0,74)	0,178 (0,26)	-0,229 (0,15)	0,361 (0,019)	0,087 (0,58)	0,017 (0,91)	-0,212 (0,17)	0,202 (0,19)

* Spearmanov test korelacije

† ms, milisekunda; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

Dodatno, viši Hoehn i Yahr stadij povezan je s produženom latencijom refleksnih sakada u horizontalnoj osi, ali bez utjecaja na latenciju refleksnih sakada u vertikalnoj osi. S druge strane, viši Hoehn i Yahr stadij korelira sa manjim brojem pogodaka u vertikalnoj, ali ne i u horizontalnoj osi (Tablica 5.3.17.).

Tablica 5.3.17. Korelacija Hoehn i Yahr stadija sa parametrima refleksnih sakada u horizontalnoj i vertikalnoj osi u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Refleksne sakade		Latencija (ms)		Stvarna latencija (prilikom bar 5 točnih pogleda) (ms)		Broj točnih pogodaka (N)	
		Horizontalna os	Vertikalna os	Horizontalna os	Vertikalna os	Horizontalna os	Vertikalna os
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,354 (0,012)	0,195 (0,19)	0,286 (0,047)	0,182 (0,24)	-0,216 (0,13)	-0,456 (0,001)

* Spearmanov test korelacije

† ms, milisekunda

Kod testiranja memorijskih sakada najznačajnije korelacije prisutne su sa MDS-UPDRS IV upitnikom, prvenstveno u broju točnih odgovora u jednom pokušaju u testu unaprijed i unatrag, te u ukupnoj najviše dostignutoj razini. I ostali promatrani parametri memorijskih sakada korelirani s ovim upitnikom su na granici značajnosti, iako ju ne prelaze (Tablica 5.3.18.).

5. Rezultati

Tablica 5.3.18. Korelacija vrijednosti motoričkih upitnika i Hoehn i Yahr stadija sa memorijskim sakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću

Memorijske sakade temeljem Corsi testa		Razlika između točnih odgovora u testu naprijed i unatrag	Broj točnih odgovora u testu naprijed	Broj točnih odgovora u jednom pokušaju	Najviša dostignut a razina u jednom pokušaju	Broj točnih odgovora u testu unatrag	Ukupan broj točnih odgovora	Ukupno najviša dostignut a razina
Hoehn i Yahr stadij	rho (P)*	0,073 (0,62)	-0,057 (0,69)	-0,087 (0,55)	-0,137 (0,34)	-0,119 (0,41)	-0,139 (0,34)	-0,085 (0,56)
MDS-UPDRS II	rho (P)*	0,294 (0,042)	-0,125 (0,39)	-0,240 (0,09)	-0,240 (0,09)	-0,292 (0,044)	-0,255 (0,08)	-0,262 (0,07)
MDS-UPDRS III	rho (P)*	0,076 (0,60)	-0,081 (0,57)	-0,110 (0,45)	-0,109 (0,45)	-0,154 (0,29)	-0,120 (0,41)	-0,095 (0,51)
MDS-UPDRS IV	rho (P)*	0,219 (0,13)	-0,255 (0,07)	-0,362 (0,010)	-0,276 (0,052)	-0,328 (0,022)	-0,252 (0,08)	-0,374 (0,008)

* Spearmanov test korelacije

Korelacije nemotoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću

Većina nemotoričkih skala korelira sa parametrima glatkih pokreta bulbusa u najbržem ciklusu (od 1600 ms) i ciklusu srednje brzine (od 2400 ms). Korelacija je najviše prisutna kod devijacije očnih pokreta u vertikalnoj, a manje i u horizontalnoj osi. S druge strane brzina pokreta i broj fiksacija ne pokazuju značajnu povezanost sa vrijednostima nemotoričkih skala (Tablica 5.3.19. i 5.3.20.), dok se ta korelacija gubi pri glatkim pokretima očiju u najsporijem ciklusu izvođenja (od 4800 ms).

5. Rezultati

Tablica 5.3.19. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 1600 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 1600 ms		Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta	Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta
Os		Horizontalna				Vertikalna			
MDS-UPDRS I	rho (P)*	0,358 (0,021)	0,190 (0,23)	0,073 (0,65)	0,247 (0,12)	0,418 (0,005)	0,046 (0,77)	0,273 (0,08)	0,254 (0,10)
MoCA	rho (P)	-0,230 (0,14)*	0,010 (0,95)*	-0,196 (0,35) [†]	0,172 (0,28)*	-0,433 (0,003)*	0,092 (0,55)*	-0,074 (0,63)*	-0,271 (0,08)*
SCOPA AUT	rho (P)*	0,106 (0,50)	0,104 (0,52)	0,225 (0,16)	-0,029 (0,86)	0,304 (0,047)	0,068 (0,67)	0,056 (0,72)	0,337 (0,027)
BDI-II	rho (P)*	0,157 (0,33)	0,064 (0,69)	-0,165 (0,30)	-0,093 (0,56)	0,326 (0,033)	-0,126 (0,42)	-0,038 (0,80)	0,235 (0,13)
BAI	rho (P)*	0,357 (0,022)	-0,010 (0,95)	0,179 (0,26)	-0,205 (0,19)	0,282 (0,07)	-0,162 (0,29)	0,012 (0,94)	0,098 (0,53)
PDSS-2	rho (P)*	0,375 (0,016)	0,183 (0,25)	0,071 (0,66)	0,064 (0,69)	0,430 (0,004)	-0,204 (0,19)	0,041 (0,79)	0,305 (0,047)
RBDSQ	rho (P)*	-0,054 (0,75)	0,062 (0,71)	-0,154 (0,36)	-0,066 (0,69)	0,121 (0,46)	0,325 (0,041)	-0,01 (0,93)	0,253 (0,12)
MDS-NMS	rho (P)*	0,116 (0,47)	-0,171 (0,29)	0,083 (0,60)	0,036 (0,82)	0,286 (0,06)	0,011 (0,94)	0,092 (0,56)	0,329 (0,031)

* Spearmanov test korelacije

† Pearsonov test korelacije

t MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

5. Rezultati

Tablica 5.3.20. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa glatkim pokretima praćenja u ciklusu od 2400 ms u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Glatki pokreti praćenja 2400 ms		Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta	Točnost pokreta	Brzina pokreta	Broj fiksacija	Raspon pokreta
Os		Horizontalna				Vertikalna			
MDS-UPDRS I	rho (P)*	0,337 (0,031)	0,148 (0,36)	0,001 (0,99)	0,168 (0,29)	0,441 (0,003)	0,134 (0,39)	0,374 (0,013)	0,334 (0,029)
MoCA	rho (P)*	-0,307 (0,048)	-0,141 (0,37)	-0,050 (0,75)	-0,172 (0,28)	-0,252 (0,09)	0,164 (0,29)	-0,199 (0,19)	-0,243 (0,11)
SCOPA AUT	rho (P)*	0,006 (0,96)	0,025 (0,88)	0,112 (0,48)	0,006 (0,97)	0,173 (0,27)	-0,074 (0,64)	0,245 (0,11)	0,235 (0,13)
BDI-II	rho (P)*	0,260 (0,10)	0,135 (0,40)	-0,210 (0,19)	0,081 (0,61)	0,306 (0,046)	0,016 (0,92)	0,038 (0,80)	0,031 (0,84)
BAI	rho (P)*	0,349 (0,025)	0,125 (0,44)	0,132 (0,41)	0,135 (0,40)	0,291 (0,058)	-0,074 (0,64)	0,259 (0,09)	0,200 (0,19)
PDSS-2	rho (P)*	0,400 (0,010)	0,187 (0,24)	0,010 (0,95)	0,392 (0,011)	0,365 (0,016)	-0,062 (0,69)	0,244 (0,12)	0,297 (0,053)
RBDSQ	rho (P)*	0,169 (0,30)	0,075 (0,66)	-0,123 (0,46)	0,149 (0,37)	0,095 (0,56)	0,087 (0,59)	0,068 (0,68)	0,004 (0,98)
MDS-NMS	rho (P)*	0,095 (0,55)	0,096 (0,55)	-0,025 (0,88)	0,049 (0,76)	0,239 (0,12)	0,068 (0,67)	0,177 (0,26)	0,111 (0,48)

* Spearmanov test korelacije

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Kod refleksnih sakada, rezultati BDI-II i RBDSQ pokazuju umjerenu pozitivnu korelaciju sa latencijom sakada u horizontalnoj osi. Također vrijednosti BAI i PDSS-2 koreliraju sa latencijom antisakada, također testirano u horizontalnoj osi (Tablica 5.3.21.). Nema statistički značajnih korelacija između nemotoričkih upitnika i latencija refleksnih sakada u vertikalnoj osi, kao ni općenito sa drugim parametrima antisakada.

5. Rezultati

Tablica 5.3.21. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa refleksnim sakadama i antisakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

		Refleksne sakade - latencija u horizontalnoj osi (ms)	Refleksne sakade - stvarna latencija u horizontalnoj osi (prilikom bar 5 točnih pogleda) (ms)	Antisakade - stvarna latencija u horizontalnoj osi (prilikom bar 5 točnih pogleda) (ms)
MDS- UPDRS I	rho (P)*	0,010 (0,95)	0,054 (0,71)	0,253 (0,12)
MoCA	rho (P)	-0,250 (0,08) [†]	-0,186 (0,20) [†]	-0,295 (0,06) [†]
SCOPA AUT	rho (P)*	0,155 (0,29)	0,067 (0,65)	0,311 (0,051)
BDI-II	rho (P)*	0,237 (0,11)	0,348 (0,015)	0,277 (0,08)
BAI	rho (P)*	0,170 (0,25)	0,239 (0,10)	0,360 (0,023)
PDSS-2	rho (P)*	0,056 (0,71)	0,098 (0,51)	0,350 (0,027)
RBDSQ	rho (P)*	0,309 (0,039)	0,338 (0,023)	0,126 (0,45)
MDS- NMS	rho (P)*	0,235 (0,11)	0,222 (0,13)	0,179 (0,27)

* Spearmanov test korelacije

† Pearsonov test korelacije

t ms, milisekunda; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

MoCA, BDI-II i PDSS-2 značajno koreliraju sa skoro svakim aspektom parametara memorijskih sakada tijekom Corsi testa (Tablica 5.3.22.).

5. Rezultati

Tablica 5.3.22. Korelacija vrijednosti nemotoričkih upitnika sa memorijskim sakadama u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Memorijske sakade temeljem Corsi testa		Razlika između točnih pogodaka u testu naprijed i unatrag (N)	Broj točnih pogodaka u testu naprijed (N)	Broj točnih pogodaka u jednom pokušaju (N)	Najviša dostignut a razina u jednom pokušaju (N)	Broj točnih pogodaka u testu unatrag (N)	Ukupan broj točnih pogodaka (N)	Ukupno najviša dostignut a razina (N)
MDS-UPDRS I	rho (P)*	0,445 (0,002)	0,083 (0,57)	-0,067 (0,65)	-0,148 (0,31)	-0,147 (0,32)	-0,185 (0,21)	-0,071 (0,63)
MoCA	rho (P)*	-0,297 (0,039)	0,199 (0,17)	0,373 (0,008)	0,376 (0,007)	0,340 (0,017)	0,334 (0,019)	0,344 (0,016)
SCOPA AUT	rho (P)*	0,209 (0,15)	-0,042 (0,77)	-0,151 (0,30)	-0,304 (0,033)	-0,116 (0,43)	-0,219 (0,14)	-0,136 (0,36)
BDI-II	rho (P)*	0,309 (0,032)	-0,185 (0,20)	-0,311 (0,030)	-0,267 (0,06)	-0,302 (0,037)	-0,281 (0,053)	-0,338 (0,019)
BAI	rho (P)*	0,279 (0,055)	0,013 (0,93)	-0,088 (0,55)	-0,110 (0,45)	-0,175 (0,23)	-0,176 (0,23)	-0,111 (0,54)
PDSS-2	rho (P)*	0,301 (0,037)	-0,265 (0,07)	-0,408 (0,004)	-0,392 (0,005)	-0,382 (0,007)	-0,366 (0,011)	-0,414 (0,003)
RBDSQ	rho (P)*	0,112 (0,46)	0,057 (0,70)	0,010 (0,95)	-0,035 (0,82)	0,031 (0,84)	-0,023 (0,88)	0,022 (0,89)
MDS-NMS	rho (P)*	0,205 (0,16)	-0,154 (0,29)	-0,220 (0,13)	-0,258 (0,07)	-0,210 (0,15)	-0,251 (0,09)	-0,228 (0,12)

* Spearmanov test korelacije

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Usporedba rezultata motoričkih i nemotoričkih upitnika i parametara bulbomotorike ovisno o stadiju Parkinsonove bolesti

Obzirom na Hoehn i Yahr stadij bolesti, dodatno su ispitanici podijeljeni u one s ranim stadijem bolesti koji odgovaraju H&Y stadijima 0, 1 i 2 i kod kojih su simptomi manje izraženi, unilateralni ili bilateralni, ali bez posturalne nestabilnosti; te u one s uznapređovalim stadijem bolesti koji odgovaraju H&Y stadijima 3, 4 i 5 i koji imaju izraženije motoričke simptome i bilateralno zahvaćanje. Ukupno je bilo 42 (84%) ispitanika sa ranim stadijem i 8 (16%) ispitanika sa uznapređovalim stadijem bolesti. Nije bilo statističkih značajnih razlika u demografskim karakteristikama ispitanika ovisno o stadiju bolesti.

Ispitanici s uznapređovalim stadijem PB imaju lošije rezultate u ispitivanju motoričkih simptoma prema MDS-UPDRS III upitniku, kao i veću opterećenost svakodnevnog

5. Rezultati

funkcioniranja motoričkim simptomima prema MDS-UPDRS II upitniku. Isti bolesnici imaju i značajniju prisutnost motoričkih komplikacija PB (Tablica 5.3.23.).

Tablica 5.3.23. Usporedbe stadija bolesti sa rezultatima upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		
	MDS-UPDRS II	MDS-UPDRS III	MDS-UPDRS IV
Rani stadij PB	7 (4-10)	11 (9-15,25)	0 (0-0)
Uznapredovali stadij PB	22,5 (13-29,75)	26,5 (17-31,25)	3 (0-6,25)
P*	<0,001	0,001	0,003

* Mann-Whitney U test

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

Očekivano, osim lošijih rezultata motoričkih upitnika, ispitanici s uznapredovalim stadijem PB imali su veći utjecaj nemotoričkih simptoma na svakodnevne aktivnosti, te izraženije simptome depresije, anksioznosti, poremećaja spavanja i autonomnih funkcija, te lošiju kognitivnu funkciju (Tablica 5.3.24.).

Tablica 5.3.24. Usporedbe stadija bolesti sa rezultatima upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)							
	MDS-UPDRS I	MoCA	SCOPA AUT	BDI II	BAI	PDSS-2	RBDSQ	MDS-NMS
Rani stadij PB	6 (3-8)	26,67 (2,17)	11 (7,5-17)	4 (2,5-8)	4 (2-8,5)	8 (4-13,5)	3 (2-6)	45 (27-82)
Uznapredovali stadij PB	11,5 (7,5-18)	24 (2,67)	29,5 (17,25-39,75)	15 (7-16,75)	10,5 (5-16,25)	23 (18-30,75)	5 (4,25-7,5)	180,5 (81-227,5)
P	0,005*	0,004†	0,001*	0,012*	0,014*	<0,001*	0,033*	0,003*

* Mann-Whitney U test

† Studentov T-test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Prilikom testiranja bulbomotorike, utvrđeno je kako bolesnici s uznapredovalom PB imaju manji broj točnih pogodaka prilikom izvođenja refleksnih sakada u horizontalnoj osi (6 prema 7 u ranom stadiju PB, P = **0,015**, Mann-Whitney U test). Nije bilo razlike u broju točnih

5. Rezultati

pogodaka u vertikalnoj osi, kao ni u drugim promatranim parametrima refleksnih sakada. Također, ispitanici s uznapređovalim stadijem PB imali su tijekom izvođenja Corsi testa prosječno niže dostignute razine u jednom pokušaju i ukupno. Nije bilo razlike u drugim parametrima memorijskih sakada između ove dvije grupe (Tablica 5.3.25.).

Tablica 5.3.25. Usporedba stadija bolesti sa parametrima memorijskih sakada u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Memorijske sakade temeljem Corsi testa	Medijan (interkvartilni raspon)						
	Razlika između točnih pogodaka u testu naprijed i unatrag (N)	Broj točnih pogodaka u testu naprijed (N)	Broj točnih pogodaka u jednom pokušaju (N)	Najviša dostignuta razina u jednom pokušaju (N)	Broj točnih pogodaka u testu unatrag (N)	Ukupan broj točnih pogodaka (N)	Ukupno najviša dostignuta razina (N)
Rani stadij PB	0 (0-0)	0 (0-1,25)	0,5 (0-2,25)	1,5 (1-3)	0 (0-2)	2,05 (1-3)	1 (0-4)
Uznapređovali stadij PB	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,75)	1 (0-1)	0 (0-0)	0,75 (0-1)	0 (0-0,75)
P*	0,41	0,16	0,09	0,028	0,07	0,043	0,08

* Mann-Whitney U test

Kod ispitivanja parametara bulbomotorike u testu lažnog čitanja, vidljivo je da ispitanici s uznapređovalim stadijem PB imaju značajno dužu prosječnu fiksaciju i veću razliku u dužini pojedinih fiksacija. Također, ovi ispitanici imaju i manji prosječan broj maksimalnih i minimalnih fiksacija prilikom čitanja (Tablica 5.3.26.).

5. Rezultati

Tablica 5.3.26. Usporedba stadija bolesti sa parametrima u testu lažnog čitanja u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Test lažnog čitanja	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)									
	Postotak ekrana koji pročitaju pa se vrte nazad	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja unatrag (ms)	Postotak ekrana koji pročitaju (brzina čitanja)	Brzina sakada (m/s)	Broj fiksacija u 1s – najmanje (N)	Broj fiksacija u 1s – najviše (N)	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad – najmanje (N)	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad – najviše (N)	Dužina fiksacije (ms)	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja naprijed (ms)
Rani stadij PB	20,15 (13,84-41,18)	18,38 (15,26-20,24)	7,46 (0,75)	3,01 (2,71-3,26)	2,87 (0,61)	3,06 (0,60)	3,06 (2,54-3,64)	3,46 (0,97)	244,53 (57,41)	144,79 (129,68-185,45)
Uznapredovali stadij PB	12,81 (9,37-18,33)	17,05 (14,03-18,58)	7,16 (0,92)	2,95 (2,78-3,28)	2,17 (0,68)	2,31 (0,69)	2,78 (2,64-3,05)	3,07 (1,02)	300,57 (94,77)	228,80 (161,61-500,26)
P	0,07*	0,24*	0,34†	0,90*	0,009†	0,004†	0,29*	0,16†	0,036†	0,006*

* Mann-Whitney U test

† Studentov T-test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; ms, milisekunda; s, sekunda; m/s, metar u sekundi
Nisu nađene razlike u parametrima glatkih pokreta praćenja, voljnih sakada i antisakada između grupa sa ranim i uznapredovalim stadijem PB.

5.4. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s ranim i kasnim početkom Parkinsonove bolesti

Od ukupnog broja ispitanika sa idiopatskim oblikom PB, 7 (14 %) ispitanika je imalo PB ranog (EOPD), dok je u 43 (86 %) ispitanika dijagnosticirana PB kasnog početka (LOPD). Očekivano, ispitanici s ranim početkom bolesti bili su u prosjeku mlađi (51 g. prema 68 g., $P < 0,001$, Mann-Whitney U test) i imali raniju dob početka bolesti (42 g. prema 62 g., $P < 0,001$, Mann-Whitney U test). Nije bilo razlike u dužini trajanja bolesti između ove dvije skupine ispitanika (EOPD 3.5g., LOPD 4g., $P = 0,92$, Mann-Whitney U test), kao ni u spolnoj raspodjeli, obrazovanju, dominantnoj strani tijela, inicijalno zahvaćenoj strani tijela i antiparkinsoničkoj terapiji (izračunatoj prema vrijednosti LEDD).

Pri usporedbi vrijednosti upitnika za procjenu motoričkih i nemotoričkih simptoma statistički značajne razlike su prisutne u procjeni anksioznosti i poremećaja spavanja (Tablica 5.4.1. i 5.4.2.).

5. Rezultati

Tablica 5.4.1. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	Hoehn i Yahr stadij	MDS-UPDRS II	MDS-UPDRS III	MDS-UPDRS IV
PB ranog početka (EOPD)	1,5 (0-3)	9 (5-12)	16 (11-19)	0 (0-6)
PB kasnog početka (LOPD)	2 (1-2)	7,5 (4,75-12,25)	12 (9-17)	0 (0-0)
P*	0,76	0,52	0,14	0,13

* Mann-Whitney U test

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

Tablica 5.4.2. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)

	Medijan (interkvartilni raspon)							
	MDS- UPDRS I	MoCA	SCOPA AUT	BDI II	BAI	PDSS-2	RBD SQ	MDS- NMS
PB ranog početka (EOPD)	8 (3-11)	26 (23-27)	20 (5-29)	10 (5-16)	14 (4-16)	16 (12-27)	4 (2-10)	117 (23-188)
PB kasnog početka (LOPD)	6 (3,75-9)	26 (25-28)	12 (8,75-19,50)	4 (2,75-9)	4 (2-8,25)	9 (4-14,25)	3 (2-6)	49 (30-84,75)
P*	0,41	0,56	0,35	0,10	0,021	0,032	0,35	0,25

* Mann-Whitney U test

† MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Ako promatramo rezultate u vrijednostima testiranja bulbomotorike, statistički značajne razlike su uglavnom ograničene na glatke pokrete bulbusa, i to prilikom izvođenja najbržih pokreta (s najkraćim trajanjem ciklusa od 1600 ms). Vidljivo je da bolesnici s PB kasnog početka (LOPD) tijekom glatkih pokreta bulbusa imaju značajno veće kašnjenje pokreta u horizontalnoj ravnini. Kod vertikalnih glatkih pokreta praćenja bolesnici s LOPD imaju smanjenu brzinu pokreta, te

5. Rezultati

kašnjenje pokreta u odnosu na bolesnike s EOPD, iako razlike nisu statistički značajne (Tablica 5.4.3.).

Tablica 5.4.3. Usporedba glatkih pokreta praćenja tijekom ciklusa od 1600 ms s Parkinsonovom bolesti ranog (EOPD) i kasnog početka (LOPD)

Glatki pokreti praćenja 1600 ms	Medijan (interkvartilni raspon)									
	Točnost pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)		Brzina pokreta (MSE) ($\times 10^{-6}$)		Kašnjenje pokreta (MSE) ($\times 10^{-4}$)		Broj fiksacija		Raspon pokreta ($\times 10^{-2}$)	
Os	Hor.	Vert.	Hor.	Vert.	Hor.	Vert.	Hor.	Vert.	Hor.	Vert.
PB ranog početka (EOPD)	100,16 (61,93- 157,05)	89,44 (43,86- 158,43)	13,55 (11,53- 19,27)	14,44 (10,65- 16,89)	67,02 (42,18- 85,61)	52,80 (52,20- 81,44)	2 (0,5- 3)	8 (5,5- 8,5)	1,66 (0,71- 18,52)	2,51 (1,01- 10,24)
PB kasnog početka (LOPD)	96,94 (55,43- 128,03)	95,50 (57,09- 141,70)	16,05 (14,60- 19,51)	16,37 (15,58- 18,63)	101,23 (74,69- 124,40)	79,12 (56,27- 149,03)	3 (1-6)	6 (3-9)	2,35 (0,90- 5,64)	3,75 (1,06- 7,44)
P*	0,83	0,92	0,17	0,08	0,045	0,12	0,25	0,97	0,99	0,86

* Mann-Whitney U test

† Hor., horizontalna; Vert., vertikalna; MSE, eng. *mean squared error* – srednja kvadratna pogreška

U drugim promatranim parametrima bulbomotorike nema razlika između skupina ispitanika ovisno o početku bolesti, s iznimkom točnih odgovora kod zadatka brojanja točaka. Ispitanici s EOPD su imali u prosjeku 4 točna odgovora, nasuprot 2 točna odgovora kod ispitanika s LOPD ($P = 0,013$, Mann-Whitney U test).

5.5. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s *body-first* i *brain-first* podtipom Parkinsonove bolesti

Temeljem kriterija opisanih u poglavlju „Metodologija“, ispitanici s idiopatskom PB su dodatno svrstali u *brain-first* ili *body-first* podskupinu. Ukupno je bilo 37 (74%) ispitanika u *brain-first* i 13 (26%) ispitanika u *body-first* podskupini. Između promatranih podskupina nije bilo razlike u spolu, podtipu bolesti prema dobi nastanka, zahvaćenoj i dominantnoj strani tijela niti obrazovanju ispitanika. Također, nisu pronađene razlike u ranom i uznapredovalom stadiju bolesti ovisno o ovim podtipovima PB.

Ispitanici s *body-first* podtipom su imali nešto raniju dob početka bolesti i bili mlađi u odnosu na ispitanike s *brain-first* podtipom, dok nije bilo razlike u dužini trajanja bolesti između podtipova (Tablica 5.5.1.).

5. Rezultati

Tablica 5.5.1. Razlike u demografskim karakteristikama ovisno o patohistološkom podtipu Parkinsonove bolesti

	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)		
	Dob ispitanika (godine)	Dob početka bolesti (godine)	Dužina trajanja bolesti (godine)
<i>Brain-first</i> podtip	66,46 (9,32)	60,97 (9,34)	4 (2-7,5)
<i>Body-first</i> podtip	61,08 (7,53)	55,23 (9,44)	4 (2,5-6,5)
P	0,07 [†]	0,06 [†]	0,89*

* Mann-Whitney U test

[†] Studentov T-test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon

Promatrajući rezultate upitnika za procjenu motoričkih simptoma, nisu prisutne razlike ovisno o patohistološkom podtipu bolesti. Kod ispitivanja nemotoričkih simptoma, ispitanici s *body-first* podtipom su imali značajno lošije rezultate u skalama za depresiju i opće nemotoričke simptome. Očekivano, ovi ispitanici su imali i značajno lošiji rezultat na upitniku za procjenu REM poremećaja ponašanja u spavanju (Tablica 5.5.2. i 5.5.3.).

Tablica 5.5.2. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju motoričkih simptoma s *brain-first* i *body-first* podtipom Parkinsonove bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	Hoehn i Yahr stadij	MDS- UPDRS II	MDS-UPDRS III	MDS-UPDRS IV
<i>Brain-first</i> podtip	1 (1-2)	7 (4-11)	12 (9-16)	0 (0-0)
<i>Body-first</i> podtip	2 (1-3)	10 (5-12)	15 (9-19)	0 (0-3)
P*	0,12	0,20	0,31	0,96

* Mann-Whitney U test

[†] MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*

5. Rezultati

Tablica 5.5.3. Usporedba vrijednosti upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma s *brain-first* i *body-first* podtipom Parkinsonove bolesti

	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)							
	MDS-UPDRS I	MoCA	SCOPA AUT	BDI II	BAI	PDSS-2	RBDSQ	MDS-NMS
Brain-first podtip	6 (3-9)	26,32 (2,39)	11 (9-21)	4 (2-7)	4 (2-9)	9 (4-15)	3 (2-4)	47 (26,5-81)
Body-first podtip	7 (4-10)	26 (3,03)	14,5 (8-25)	9,5 (4-15)	7 (3-12)	12 (8-18)	8 (5-10)	99 (44,25-149,75)
P	0,41*	0,68†	0,31*	0,027*	0,49*	0,12*	0,002*	0,03*

* Mann-Whitney U test

† Studentov T-test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; SCOPA-AUT, *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms*; BDI-II, *Beck Depression Inventory II*; BAI, *Beck Anxiety Inventory*; PDSS-2, *Parkinson Disease Sleep Scale*; RBDSQ, *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*; MDS-NMS, *Movement Disorder Society Non Motor Rating Scale*

Također su analizirane razlike u parametrima bulbomotorike prema ovoj podjeli ispitanika s PB. Ispitanici s *body-first* PB su imali veći broj fiksacija prilikom čitanja, što je povezano s otežanim i sporijim čitanjem i isprekidanim glatkim pokretima bulbusa (Tablica 5.5.4.). Nije bilo statistički značajne razlike u glatkim pokretima praćenja, različitim vrstama sakada i antisakadama između promatranih podskupina.

Tablica 5.5.4. Usporedba parametara bulbomotorike prilikom lažnog čitanja teksta s *brain-first* i *body-first* podtipom Parkinsonove bolesti

Lažno čitanje teksta	Aritmetička sredina/medijan (SD/IKR)									
	Postotak ekrana koji pročitaju u jednom navratu (%)	Postotak ekrana koji pročitaju pa se vrate nazad (%)	Broj fiksacija u 1s – najmanje (N)	Broj fiksacija u 1s – najviše (N)	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja unatrag (ms)	Brzina sakada (m/s)	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad – najmanje	Omjer broja sakada kod čitanja naprijed i nazad – najviše	Razlika u dužini fiksacija prilikom čitanja naprijed (ms)	Dužina fiksacije (ms)
Brain-first podtip	7.5 (0,81)	18,33 (12,89-38,76)	2,66 (0,71)	2,85 (0,69)	18,14 (15,28-20,47)	3 (2,68-3,27)	3,03 (0,86)	3,4 (2,84-3,85)	151,91 (136,58-230,43)	258,97 (70,38)
Body-first podtip	7.32 (0,62)	18,9 (12,57-43,41)	3,11 (0,39)	3,31 (0,41)	17,56 (14,33-19,09)	2,98 (2,82-3,27)	3,28 (0,68)	3,74 (3,10-4,57)	142,11 (111,36-158,76)	232,70 (46,05)
P	0,28†	0,51*	0,044†	0,044†	0,31*	0,89*	0,37†	0,16*	0,12*	0,23†

* Mann-Whitney U test

† Studentov T-test

t SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; ms, milisekunda; m/s, metar u sekundi

6. RASPRAVA

6.1. Razlike u parametrima bulbomotorike između ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću i kontrolnih ispitanika

Brojne ranije studije (181, 184, 185, 186) dokazale su kako u bolesnika s PB postoje poremećaji u raznim aspektima pokreta očiju. Također smo u uvodu već spomenuli kako tri četvrtine bolesnika s PB ima neki oblik poremećaja bulbomotorike (182). Međutim, navedene studije uglavnom su se fokusirale na nekoliko segmenata glatkih pokreta praćenja i refleksnih sakada, u vidu brzine pokreta praćenja (tzv. *pursuit gain* kao omjer brzine oka i brzine stimulusa), te latencije refleksnih sakada. Postoji nedostatak studija koje detektiraju razlike u drugim parametrima glatkih pokreta praćenja i refleksnih sakada, ali i evaluiraju razlike u memorijskim sakadama i antisakadama. Također, većina studija je istraživala glatke pokrete praćenja i sakade samo u horizontalnoj osi, ostavljajući nepoznanicu što se događa sa pokretima u vertikalnoj ravnini. Želeći postići obuhvatniju sliku o poremećajima očnih pokreta u PB, mi smo u istraživanju testirali i te druge varijable.

Bitno je naglasiti da su u ovoj studiji demografske karakteristike ispitanika s PB i zdravih kontrolnih ispitanika bile podjednake. Nije bilo statistički značajne razlike u prosječnoj dobi, raspodjeli prema spolu, godinama obrazovanja i kognitivnoj funkciji. Uz to smo imali jednak broj ispitanika u obje skupine. Time su zadovoljeni uvjeti za postizanje relevantnih statističkih rezultata.

Tijekom kliničkog pregleda bolesnika s PB ispitivač može često primijetiti isprekidane glatke pokrete bulbusa. Međutim, postoji cijeli spektar drugih poremećaja glatkih pokreta koje se mogu detektirati samo uporabom uređaja za praćenje očnih pokreta. Smatra se da u 67% bolesnika s PB postoji određeno oštećenje glatkih pokreta praćenja, što je najveća prevalencija od svih mogućih vrsta okularnih pokreta (181). Najviše informacija o prethodnim studijama može se pronaći u sustavnoj recenziji Karen Frei iz 2020. Vidljivo je da bolesnici s PB imaju značajno lošije brzine pokreta u odnosu na zdrave kontrole, i da su te promjene posebno prisutne kod bržeg izvođenja pokreta. Dodatno, bolesnici s PB imaju i češće sakadične intruzije, koje se mogu očitovati kao fiksacije i tako kvantificirati (169, 188, 281). Nije do kraja jasno u kojoj fazi bolesti nastaju te promjene, iako su u studiji Bares i sur. oštećenja brzine pokreta bila prisutna već nakon 2.2. godine trajanja bolesti (282). Osim toga, ranije studije su promatrale i kašnjenje pokreta, ali nisu dale konzistentne podatke o tome da li dolazi do oštećenja i tog parametra (281). U ovoj studiji potvrdili smo kako ispitanici s PB imaju sporiju

6. Rasprava

brzinu pokreta u svim ciklusima. Međutim, ispitanici s PB su imali i veće kašnjenje pokreta, te manji raspon pokreta, što su očekivane karakteristike u bolesnika koji boluju od PB. Navedeni parametri su ukazivali na oštećenje glatkih pokreta i u horizontalnoj i u vertikalnoj osi. U najbržem ciklusu pokreta u ispitanika s PB bila je oštećena i točnost pokreta, što se nije pokazalo u drugim sporijim ciklusima. Također, u istraživanju nisu pronađene značajne promjene u broju fiksacija. Ovi rezultati bi moglo ukazivati na inicijalno oštećenje brzine i raspona pokreta, te inicijacije započinjanja istog, uz izostanak isfragmentiranosti glatkih pokreta praćenja i još uvijek očuvanu točnost pokreta u ranijim fazama PB (obzirom da je prosječna dužina trajanja bolesti u ispitanika u ovoj studiji bila tek 4 godine).

U uvodu smo opisali kako je u glatkim pokretima očiju važna komunikacija između temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog režnja s dorzolateralnim pontinim jezgrama i malim mozgom. Signali iz različitih dijelova korteksa utječu na FEF i PEF, koji su inicijatori pokreta i djeluju na gornje kolikule da bi se pokret izveo. Vanjski i unutarnji dio *globusa palidusa* služe finom podešavanju tih pokreta (172, 177). Iako je iz ovoga vidljivo kako signal za provođenje glatkih pokreta očiju dolazi iz drugih centara, GP je taj koji sudjeluje u ugađanju tih pokreta i određuje točnost izvođenja, djelujući direktno na FEF. Dodatno, GP također djeluje u direktnom i indirektnom putu djelujući na modifikaciju motorike u cijelosti. Preko destrukcije SNc smanjena je dopaminergička inervacija striatuma, zbog čega imamo smanjenu inhibiciju inače inhibitorne aktivnosti GP, što dovodi do smanjene modifikacije pokreta, uz usporenje i zakočenost istih. Signal se (obzirom na konvergenciju projekcija bazalnih ganglija prema talamusu) amplificira, zbog čega se promjene u glatkim pokretima praćenja očituju već pri manjoj dopaminergičkoj denervaciji u ranijim fazama bolesti.

Vidno navođene sakade također su čest predmet istraživanja u bolesnika s PB. U istraživanjima su uglavnom testirane vidno vođene sakade, bilo sa pojavom stimulusa (za refleksne sakade) ili za potrebom izvođenja raznih vizualnih zadataka (voljne sakade). Dokazano je kako su i refleksne i voljne sakade hipometrične i produžene latencije, uz veći broj pogrešaka prilikom izvođenja (184, 283, 284). Ispitanici s PB su imali manji broj točnih pogodaka, ali bez razlike u devijaciji pokreta prilikom izvođenja voljnih sakada. Također, ovi ispitanici su imali produženu latenciju refleksnih sakada u horizontalnoj osi, uz određene vidljive razlike i u drugim latencijama, ali bez statističke značajnosti. Nije bilo ni utjecaja PB na broj točnih pogodaka tijekom izvođenja refleksnih sakada. Kako je već navedeno u uvodu u svim vrstama sakada SNr preko GABA uzrokuje toničku inhibiciju gornjih kolikula, ključnih za pokretanje sakada. U bolesnika s PB nedostaje dezinhibicija SNr, zbog čega imamo inhibitorno djelovanje

6. Rasprava

na gornje kolikule i poremećaj u izvođenju sakada. Rezultati studija su kontradiktorni, neki navode kako su promjene u sakadama prisutne već u ranoj fazi bolesti, dok je kod drugih to prisutno tek u uznapređenoj fazi bolesti, uslijed direktnih signala iz korteksa koji preko gornjih kolikula potiču inicijaciju sakada, zaobilazeći bazalne ganglije. Potonji mehanizam moguće je objašnjenje očuvanosti tih komponenti i u ispitanika s PB u ovoj studiji.

Za razliku od voljnih i refleksnih sakada, ispitanici s PB u ovoj studiji imaju značajno veći broj pogrešaka tijekom izvođenja memorijskih sakada od zdravih kontrola, neovisno o tome da li se zadaci izvode unatrag ili unaprijed. Ovi ispitanici imaju i manji ukupan broj točnih pogodaka, te nižu ukupno dostignutu razinu. U uvodu smo spomenuli kako se smatra da su za poremećaje u memorijskim sakadama odgovorne promjene u FEF i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (192), koje utječu na izvršne funkcije i memoriju. Obzirom da u testiranju kognitivne funkcije nije bilo značajnih razlika između ovih skupina ispitanika, nismo očekivali da će se promjene očitovati u memorijskim sakadama. Sve to upućuje da su ove vrste sakada osjetljiv marker suptilnih kognitivnih promjena i da se mogu uočiti već i u ranim fazama PB, dok to ne možemo reći za druge vrste sakada.

I u patofiziologiji antisakada bitan je prefrontalni korteks koji uzrokuje supresiju refleksnih sakada i potiče pogled u suprotnu stranu. Ne čudi stoga kako i ovdje kognitivna oštećenja igraju veliku ulogu u produženju latencija i većem broju pogrešaka pri izvođenju. (187, 195). Ispitanici s PB su pokazali veći broj pogrešaka prilikom izvođenja antisakada, uz produženu latenciju pokreta (koja ipak nije prešla razinu statističke značajnosti). Nalazi idu u prilog početnim promjenama, vidljivima i kod voljnih i refleksnih sakada, s time da se ne može zanemariti mogućnost da bi promjene bile izraženije kod većeg broja ispitanika i da bi tada neki parametri prešli granicu statističke značajnosti.

Kada promatramo širu sliku i integraciju različitih parametara bulbomotorike, potrebno je analizirati test lažnog čitanja. Osim standardnih prethodno spomenutih parametara, ovim testom može se procijeniti i dužina fiksacije i raspon između različitih dužina fiksacije. Općenito se smatra da se bolesnicima s PB radi smanjene mogućnosti koncentracije lakše odvuče pažnja, što se prezentira prekidanjem fiksacije i većim rasponom u različitim dužinama iste. Ta nestabilnost fiksacije je marker neurodegenerativnih bolesti i rezultira lošijom kvalitetom čitanja. Dodatno, zbog otežanog čitanja znaju imati i prosječno duže vrijednosti fiksacije, te češće sakadične pokrete tijekom čitanja (285). To proizlazi iz oštećenja neuronskih krugova između bazalnih ganglija i dorzalnog prefrontalnog korteksa, kao i između bazalnih

6. Rasprava

ganglija i SC (286). I u ovoj studiji su ispitanici s PB pokazali veću dužinu fiksacija i veći raspon između pojedinih fiksacija prilikom čitanja unatrag. Također su imali manji postotak pročitano ekrana u jednom navratu, prije nego što bi se vratili na već pročitani dio teksta. Možemo zaključiti da smo i u ovoj studiji kod ispitanika dokazali postojanje fiksacijske nestabilnosti koja je karakteristična za PB. Za razliku od drugih studija, nije pronađen povećani broj sakada tijekom čitanja, moguće uslijed efekta još uvijek rane faze bolesti, kada sakadične intruzije (a posebno eng. *square wave jerks*) nisu toliko izražene.

Obzirom na izražene razlike između ispitanika s PB i zdravih kontrola u parametrima brzine glatkih pokreta praćenja postavlja se i pitanje moguće uloge *eye-trackera* kao potpornog neinvazivnog biomarkera u dijagnozi idiopatskog oblika PB. U ovoj studiji brzina pokreta očnih jabučica u horizontalnoj i vertikalnoj ravnini doima se kao potencijalni pouzdani parametar u diferenciranju bolesnika s PB od zdravih kontrola. Naravno, da bi se navedena metoda implementirala potrebna su dodatna ispitivanja koja bi potvrdila dobivene rezultate, a zatim i uvođenje standardizirane metode i baterija testova koji bi se koristili u ispitivanju očnih pokreta.

6.2. Poremećaji bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

6.2.1. Osnovne karakteristike ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Demografske karakteristike i karakteristike bolesti ispitanika s PB odgovaraju onima ispitanika u drugim istraživanjima PB (184, 186, 169; 191, 192, 287).

Radi se većinom o muškarcima, prosječno u 60-im godinama života kod kojih je PB dijagnosticirana na prijelazu iz 50-tih u 60-te godine života, s prosječnom dužinom trajanja bolesti od 4 g. Njihova prosječna ekvivalentna doza levodope je 596 mg. Većinom se radi o osobama s dominantnom desnom stranom tijela, kod kojih se bolest primarno javlja na toj strani. Što se obrazovanja tiče, većina ispitanika je prosječnog trajanja obrazovanja koje odgovara završenoj srednjoj školi.

Promatrajući njihovu opterećenost motoričkim simptomima, vidimo kako se najčešće radi o stadiju 2 prema Hoehn i Yahr skali, koji je obilježen bilateralnim zahvaćanjem tijela, ali bez smetnji ravnoteže. Prema studiji Skorvanek i sur. (288), rezultati MDS-UPDRS II upitnika govore kako se radi se o blagom ograničenju u svakodnevnim aktivnostima uslijed motoričke simptomatologije. Tome odgovara i prosječan skor od 12 prema MDS-UPDRS III upitniku. Promatrajući prosječne vrijednosti MDS-UPDRS IV upitnika, u većine ispitanika nisu uočene motoričke komplikacije PB, što ima smisla ako uzmemo u obzir da se radi o ispitanicima kod

6. Rasprava

kojih bolest traje u prosjeku tek 4g, koji nisu opterećeni terapijom levodopom i koji su nešto mlađe životne dobi od one u kojoj se češće javljaju motoričke komplikacije (256).

6.2.2. Karakteristike parametara bulbomotorike ispitanika s idiopatskom

Parkinsonovom bolesti

O razlikama o izvođenju pokreta očiju u horizontalnoj i vertikalnoj osi ne postoji jasan znanstveni konsenzus. Neke studije objavljene prije više desetljeća (283, 289) navode kako u zdravih ljudi postoje razlike u točnosti i brzini izvođenja horizontalnih i vertikalnih pokreta praćenja. Točnije, primijećeno je kako su vertikalni pokreti sporiji i neprecizniji, posebno kada je potrebno pratiti brži stimulus. To je potvrdila i novija studija Mcilreavy i sur. (290). Čini se da je osnova u drugoj neuroanatomskoj osnovi kojom su kodirani ti pokreti. Istraživanje Ingster-Moati i sur. je pokazalo da su u djece mlađe od 11 godina glatki pokreti praćenja u horizontalnoj ravnini na razini odraslih osoba, dok su oni u vertikalnoj ravnini još nezreli, uz potrebu čestih sakadičnih korekcija. Nakon 11.-te godine života i vertikalni pokreti praćenja sazrijevaju i odgovaraju odraslim osobama (291). Čini se kako razlike u kodiranju horizontalnih i vertikalnih pokreta postoje na više razina u SŽS. FEF ima drukčije obrasce aktivnosti u odgovoru na vizualne stimuluse kod horizontalnih i vertikalnih pokreta, uz potrebu aktivacije složenijih obrazaca kod vertikalnih pokreta (292). Uz to, GP i subtalamička jezgra šalju drukčije signale u FEF ovisno o ravnini izvođenja pokreta (293), iako točni detalji tih obrazaca još nisu razjašnjeni. Drukčije postavljene neuroanatomske osnove prenose se i na egzekuciju. Horizontalne pokrete izvodi jedan par očnih mišića, dok je za izvođenje vertikalnih pokreta potrebna aktivacija najmanje 2 para okulomotornih mišića, čineći izvedbu vertikalnih pokreta složenijom. Htjeli smo vidjeti da li to vrijedi za ispitanike s idiopatskom PB u ovoj studiji. Pri najbržem ciklusu, razlika postoji samo u većem broju fiksacija pri izvođenju vertikalnih pokreta. U srednjem ciklusu dolazi i do značajno sporije brzine i manjeg raspona pokreta u vertikalnoj ravnini, dok je u najsporijem ciklusu smanjena i točnost pokreta, uz veće kašnjenje pokreta u vertikalnoj ravnini. Međutim, ako gledamo numerički, najlošiji rezultati su vidljivi u najbržem ciklusu, te se poboljšavaju kako se ciklus usporava. Iz toga se nameće zaključak da je inicijalno vertikalnu os najbolje promatrati za detekciju stvarnih poremećaja pojedinih parametara glatkih pokreta praćenja. Kako raste brzina testiranja, smanjuje se mogućnost kompenzacije i dolazi i do oštećenja glatkih pokreta praćenja i u horizontalnoj osi. Iznimka je broj fiksacija, koji je paradoksalno najveći u najsporijem ciklusu glatkih pokreta praćenja. Ovaj rezultat se može objasniti tezom Dorr i sur. koji smatraju kako kod male brzine

6. Rasprava

pokreta razlikovanje fiksacija od glatkih pokreta može predstavljati izazov, pri čemu se često dobiju podaci o većem broju fiksacija nego što je to stvarno slučaj (294).

Obzirom da i horizontalne i vertikalne refleksne sakade imaju drukčiju fiziološku osnovu, iste razlike smo promatrali i u ovom istraživanju. Nije bilo razlike u latenciji između horizontalne i vertikalne osi, što upućuje kako se oba sustava za aktivaciju sakada (PPRF i riMLF) jednako brzo aktiviraju. Međutim, preciznost je ipak na strani PPRF, jer su ispitanici imali puno veći broj točno izvedenih refleksnih sakada u horizontalnoj ravnini. To je u suglasju sa tvrdnjama Waldthaler i sur. (200) koji konstatiraju da izvođenje vertikalnih sakada uključuje složeniju mrežu kortikalnih i subkortikalnih područja, što može pridonijeti većoj učestalosti pogrešaka u usporedbi s horizontalnim sakadama. U bolesnika s PB razlike u stopama pogrešaka postaju još izraženije. Linder i sur. su pronašli i niže brzine izvođenja vertikalnih sakada u odnosu na horizontalne (295), dok Anderson i sur. spominju i veći stupanj hipometrije u vertikalnim sakadama u različitim neurodegenerativnim bolestima (296). Povećane poteškoće u izvršavanju vertikalnih sakada u bolesnika s PB vjerojatno su rezultat veće uloge bazalnih ganglija i njihovih veza s riMLF-om (297).

Kod promatranja parametara bulbomotorike u različitim osima, osim različite neuroanatomske osnove u produkciji i glatkih pokreta praćenja i refleksnih sakada, treba u obzir uzeti još dvije činjenice koje ljude predisponiraju na lošije rezultate pri izvođenju vertikalnih pokreta. Obzirom da koriste manje parova ekstraokularnih mišića, horizontalne sakade zahtijevaju manje mišićne aktivnosti u usporedbi s vertikalnim sakadama, što može pridonijeti razlikama u izvedbi i stopama pogreške. Navedeno može biti posebno izraženo u bolesnika s PB kod kojih je umor već jedan od prominentnijih nemotoričkih simptoma. Dodatno, prostorna gustoća fotoreceptora u mrežnici također je veća duž vodoravne ravnine, potencijalno utječući na bržu vizualnu obradu i točnost horizontalnih sakada u usporedbi s vertikalnim (298).

U kontrastu s nepostojanjem pouzdanih podataka o razlikama glatkih pokreta praćenja između horizontalne i vertikalne osi u bolesnika s PB, u ranijim studijama je dokazano kako se točnost i brzina glatkih pokreta praćenja smanjuje sa povećanjem brzine stimulusa (299, 300). I u ovom istraživanju ispitanici s PB imaju značajno lošiju točnost i brzinu, te veće kašnjenje pokreta pri potrebi izvođenja bržih pokreta. Također, jedan od ključnih nalaza u literaturi je da bolesnici s PB imaju tendenciju činiti više korektivnih sakada tijekom glatkih pokreta praćenja, neophodnih za ispravljanje odstupanja pokreta uslijed veće nepreciznosti pri izvođenju istih. To se onda očituje povećanim brojem fiksacija, koje se mogu vidjeti u ovih bolesnika (301).

6. Rasprava

Međutim, u prethodnom odjeljku je spomenuta mogućnost lažno višeg broja fiksacija u najsporijem ciklusu radi krive detekcije uređaja za praćenje očnih pokreta. To bi moglo objasniti i rezultate testiranja u ovoj studiji, s paradoksalno najvećim brojem fiksacija u najsporijem ciklusu testiranja. S druge strane, najbrži ciklus testiranja također ima veći broj fiksacija, što bi koreliralo sa opisanom većom nepreciznosti pokreta pri najvećoj brzini i potrebi većeg broja korektivnih sakada. Iako je nedavna studija Li i sur. pokazala kako je maksimalni raspon pokreta očiju reducirao u bolesnika s PB u odnosu na zdrave kontrole (302), nijedna studija dosad nije istražila da li se on mijenja ovisno o brzini stimulusa prilikom testiranja. U istraživanju nismo uočili pogoršanje raspona pokreta prilikom povećanja brzine testiranja, što bi moglo implicirati kako je on stacionarna komponenta u parametrima bulbomotorike, te da je determiniran drugom anatomskom i fiziološkom osnovom koja ne utječe na druge parametre pokreta očiju.

6.2.3. Korelacije karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolešću s rezultatima motoričkih i nemotoričkih upitnika

U istraživanju je identificirano nekoliko parametara PB koje značajno koreliraju sa markerima motoričke simptomatologije PB. Stariji ispitanici imali su izraženije motoričke simptome, što potvrđuje kumulativni efekt progresije bolesti starenjem, uz utjecaj i brojnih komorbiditeta koji se javljaju u starijoj životnoj dobi, a koji djeluju negativno na motoričke funkcije, pogoršavajući rezultate vidljive na MDS-UPDRS III skali (303). Paradoksalno možda zvuči kako su u ovom istraživanju ispitanici sa mlađom dobi početka PB imali veće prosječne doze antiparkinsonijske terapije. Međutim, i neke druge novije studije (287, 304) potkrepljuju ove podatke, navodeći kako to može upućivati na drukčiji karakter PB ranog i kasnog početka. Često se u mlađoj životnoj dobi PB ranije započinje sa primjenom antiparkinsonika, što onda dovodi do dugogodišnje primjene i većih doza levodope. Osim toga, mlađi ispitanici su društveno i radno aktivniji, uz potrebu za što boljom korekcijom simptoma, što može rezultirati većim dozama antiparkinsonijske terapije. Također, ne treba zanemariti niti postojanje manje podskupine bolesnika s PB ranog početka (EOPD), koja se prezentira malignijim tipom bolesti, s bržim nastankom posturalne nestabilnosti i motoričkih komplikacija. U istraživanju smo uočili i kako dužina trajanja PB pozitivno korelira s prosječnim vrijednostima LEDD. S druge strane, nismo uočili izravnu korelaciju između dužine trajanja PB i motoričkih komplikacija (evidentiranih prema MDS-UPDRS IV upitniku). Indirektno su ipak ove dvije varijable povezane, jer smo u istraživanju detektirali i umjerenu pozitivnu korelaciju između motoričkih komplikacija i vrijednosti LEDD. To je u skladu sa najnovijim studijama (305, 306) koje

6. Rasprava

pokazuju da se motoričke komplikacije javljaju kao posljedica progresije bolesti i ne mogu se izbjeći odgađanjem uvođenja terapije ili korištenjem nižih doza levodope. Naravno, bolesnici sa dužim trajanjem bolesti često zahtijevaju veće doze levodope da bi se postigao isti učinak na smanjenje motoričkih simptoma. Često korištena gradacija PB prema Hoehn i Yahr stadiju i u ovom istraživanju je potvrdila svoju korist, jer je vidljiva značajna korelacija navedene skale sa upitnicima za evaluaciju motoričkih funkcija. Očekivano, veći Hoehn i Yahr stadij je povezan sa većom opterećenošću motoričkim simptomima i njihovim izraženijim utjecajem na kvalitetu života. Od brojnih studija koje potvrđuju ove podatke, valja naglasiti studiju Shen i suradnika, koji su direktno povezali više stadije Hoehn i Yahr skale i više vrijednosti MDS-UPDRS II i III upitnika sa patomorfološkim promjenama mozga u vidu oštećenja glimfatičkog sustava u bolesnika s PB (307). Općenito, možemo zaključiti kako su dob početka i dužina trajanja bolesti, te Hoehn i Yahr stadij korisni pokazatelji stanja motoričkih funkcija bolesnika s PB i imaju svoju ulogu u procjeni prognoze i terapijskog pristupa ovim bolesnicima.

Analizirajući rezultate upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma, možemo zaključiti kako su ispitanici s PB kognitivno dobro očuvani, uz niže razine simptoma anksioznosti i depresije. Prema MDS-UPDRS I upitniku radi se o blažem utjecaju nemotoričkih simptoma na aktivnosti dnevnog življenja (288).

Kada promatramo povezanost karakteristika PB sa nemotoričkim simptomima, najbolji prediktor je Hoehn i Yahr stadij. Otprije se zna kako je veći stadij povezan sa višom prevalencijom depresije i tjeskobe, ali i lošijom kvalitetom života (308, 309). I u ovom istraživanju viši Hoehn i Yahr stadij korelira s lošijim rezultatima na skalama za depresiju i tjeskobu, uzrokuje i pad kognitivnih funkcija (prema MoCA upitniku), te pogoršanje autonomne simptomatologije. Sve to dovodi do značajnog ograničenja svakodnevnih aktivnosti obzirom na nemotoričke simptome (prema MDS-UPDRS I upitniku). Smatra se da progresija bolesti, uz zahvaćanje difuznih dijelova SŽS, osim što dovodi do pogoršanja motoričkog statusa i bilateralnog zahvaćanja tijela, uzrokuje i veću pojavnost heterogene nemotoričke simptomatologije. Međutim, pravi značaj Hoehn i Yahr stadija je njegova uloga u praćenju opterećenosti motoričkim simptomima, dok su potrebna daljnja istraživanja za procjenu značaja njegove korelacije sa nemotoričkim simptomima. U ovoj studiji nije nađena povezanost drugih karakteristika bolesti (dob ispitanika, dob početka bolesti i dužina trajanja bolesti, prosječna vrijednost LEDD) sa nemotoričkim skalama, pa ostaje potreba identifikacije drugih čimbenika kojima bi se mogla pratiti dinamika nemotoričkih simptoma.

6.2.4. Korelacije karakteristika ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti s rezultatima testiranja bulbomotorike

U prethodnom poglavlju potvrđeno je kako bolesnici s PB imaju lošije parametre bulbomotorike. Studijama nije do kraja razjašnjeno koji faktori PB su povezani s pogoršanjem iste. Jedan od mogućih parametara je dob početka bolesti, jer se smatra kako bolesnici kod kojih bolest počinje u starijoj životnoj dobi, imaju izraženiju motoričku simptomatologiju i kognitivne deficite, koji združeno djeluju na pogoršanje bulbomotorike. Što se tiče korelacije između dobi početka PB i testa lažnog čitanja, dobili smo dvojake rezultate. S jedne strane mlađa dob nastanka PB povezana s većim minimalnim i maksimalnim brojem fiksacija tijekom čitanja, te manjim pročitanim postotkom ekrana prije nego što se vrate unatrag (radi potrebe za ponovnim čitanjem već pročitano). S druge strane, u ispitanika s kasnijim početkom PB vidimo veću dužinu fiksacije, te veće vrijednosti razlika u dužini trajanja pojedinih fiksacija tijekom čitanja, što govori u prilog većoj nepreciznosti pokreta. Što se tiče glatkih pokreta praćenja, tu su rezultati dosta jasni. Starija dob nastanka PB povezana je s lošijim rezultatima testiranja glatkih pokreta očiju u svim ciklusima. Prvenstveno se to odnosi na veće odstupanje u brzini pokreta, što dovodi do veće nepreciznosti u izvođenju istih. Valja naglasiti kako nismo uočili statistički značajne korelacije u drugim promatranim parametrima glatkih pokreta očiju (kašnjenje pokreta, broj fiksacija i raspon pogleda), kao ni u ostalim promatranim vrstama pokreta očiju (refleksne, memorijske i voljne sakade, te antisakade). Iako se u studiji Zhang i sur. vidi kako vrijednosti LEDD koreliraju sa latencijom sakada (169), u ovoj studiji ta korelacija nije uočena.

Broj fiksacija tijekom čitanja je odraz kognitivnog i izvršnog funkcioniranja bolesnika. Oštećenjem izvršnim funkcija dolazi do slabijeg procesiranja kognitivnih informacija, te se povećava broj fiksacija. Veći broj fiksacija u bolesnika sa ranijom dobi početka PB može se objasniti već ranije spomenutom hipotezom o drukčijem karakteru i progresiji bolesti. Kod bolesnika s PB ranog početka (EOPD) ranije dolazi do pojave kognitivnih promjena i poremećaja pozornosti, a to je posebno izraženo u onih bolesnika koji imaju i RBD (310, 311). Ovakvi bolesnici čine i značajan udio mlađih ispitanika u kohorti, čime se mogu objasniti ovakvi rezultati. Zbog deficita u pozornosti i procesuiranju vizualnih informacija postoji potreba u ovih bolesnika za češćim zastajkivanjem tijekom čitanja, a zbog oštećenja stabilnosti fiksacije imaju i skraćenu dužinu pojedinih fiksacija. Nasuprot tome, bolesnici s ranijim početkom PB u ovom istraživanju imaju bolju preciznost tijekom čitanja, a karakteriziraju ih i

6. Rasprava

precizniji glatki pokreti bulbusa u obje promatrane osi, što je prisutno i pri sporijim i bržim pokretima stimulusa.

Promjene pojedinih parametara prilikom testa čitanja koreliraju i sa dužinom trajanja PB. U već spomenutoj studiji Zhanga i sur. utvrđeno je kako duže trajanje PB pogoršava glatke pokrete praćenja i produžuje latenciju sakada, dok su i Zhou i sur. potvrdili kako dužina trajanja PB pozitivno korelira sa latencijom sakada, čak i u *de novo* ispitanika s PB (169, 191). Podaci ove studije sugeriraju kako je duže trajanje bolesti povezano s manjim postotkom ekrana koji bolesnici pročitaju prije nego se vrate unatrag, a isto tako bolesnici s dužim trajanjem bolesti imaju veći omjer sakada kod čitanja naprijed i nazad, što može upućivati na isfragmentirane glatke pokrete prilikom čitanja. Navedeno je djelomično uzrokovano i zahvaćanjem dijelova mozga odgovornih za kognitivne funkcije, što se događa s progresijom bolesti, a u ranim fazama PB nije prisutno.

6.2.5. Korelacije vrijednosti motoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

Kod promatranja utjecaja motoričkih upitnika na parametre bulbomotorike, dvije studije (169, 191) naglasak stavljaju na MDS-UPDRS III upitnik koji korelira sa glatkim pokretima praćenja. I u ovoj studiji vidljivo je da su više vrijednosti MDS-UPDRS III upitnika povezane s lošijim rezultatima i većim odstupanjem od točnosti glatkih pokreta na vertikalnoj osi u ciklusima od 1600 i 2400 ms. Dodatno, u ciklusu pokreta od 1600 ms, veće vrijednosti MDS-UPDRS III su bile povezane s većim brojem devijacija (i manjom točnosti) u glatkim pokretima u horizontalnoj osi. Obzirom na lošije rezultate bulbomotorike u vertikalnoj u odnosu na horizontalnu os, koje smo dobili u ovom istraživanju, ne čudi da su i ovdje najznačajnije korelacije motoričkih parametara upravo sa bulbomotorikom u vertikalnoj osi. Zanimljivo istraživanje Fujite i suradnika je pokazalo kako bolesnici s višim MDS-UPDRS III vrijednostima imaju i lošije rezultate točnosti glatkih pokreta očiju. Međutim, davanje istradefilina je poboljšalo okulomotoriku, bez utjecaja na MDS-UPDRS III vrijednosti, što bi moglo upućivati na mehanizam djelovanja na glatke pokrete koji djeluje neovisno o dopaminergičkom sustavu (197). S druge strane, duboka mozgovna stimulacija subtalamičke jezgre je učinkovito dovela do poboljšanja u rezultatima MDS-UPDRS III upitnika, kao i u točnosti glatkih pokreta praćenja i sakada, što ostavlja mogućnost da su ovi parametri povezani s tim motoričkim skorom (170). Zajednički nazivnik pogoršanja motoričke simptomatologije (evidentirano MDS-UPDRS III upitnikom) i lošijih parametara glatkih pokreta praćenja je smanjena aktivacija GP, kao dijela bazalnih ganglija koji utječe na finu modifikaciju pokreta

6. Rasprava

na vidni stimulus, utječući na kortikalne centre, prvenstveno FEF. Obzirom na dopaminergički signal, koji se amplificira preko striatuma i djeluje na GP, ne čudi da se i sitne promjene u ranoj fazi PB očituju oštećenjima glatkih pokreta praćenja. U početku bolesti su te razlike vidljive pri potrebi izvođenja najbržih pokreta i u vertikalnoj osi, a kasnije se očituju i u ciklusima dužeg trajanja, a djelomično i u horizontalnoj osi. U ciklusu testiranja glatkih pokreta očiju od 1600 ms, veća MDS-UPDRS IV vrijednost, kao parametar motoričkih komplikacija, korelira sa većim brojem fiksacija u horizontalnoj i vertikalnoj osi, što je odraz motoričkih komplikacija i veće isfragmentiranosti glatkih pokreta u uznapredovaloj fazi bolesti.

Dodatno, viši Hoehn i Yahr stadij korelira sa produženom latencijom refleksnih sakada u horizontalnoj osi. Rezultat je očekivan jer i u drugim istraživanjima (200) progresija PB (vidljiva prema Hoehn i Yahr stadiju) dovodi do istih promjena. Mogući razlog zašto to nije slučaj i kod vertikalnih sakada su njihove generalno lošije vrijednosti u odnosu na horizontalne, zbog čega se ne može pronaći adekvatna korelacija s težinom motoričke bolesti. Tome ide u prilogu i značajno veći broj pogrešaka u vertikalnoj osi prilikom izvođenja sakada, koji raste s progresijom stadija bolesti.

Prema rezultatima ove studije, za procjenu glatkih pokreta praćenja i refleksnih sakada najrelevantniji su Hoehn i Yahr stadij, a djelomično i rezultati MDS-UPDRS III upitnika. Međutim, kod memorijskih sakada, najizraženije korelacije su sa vrijednostima MDS-UPDRS IV upitnika. Više vrijednosti na MDS-UPDRS IV skali su povezane sa manjim brojem točnih pogodaka pri testiranju unaprijed i unazad, kao i sa nižom ukupno dostignutom razinom. Već smo spomenuli kako su kortikalne strukture za pohranu memorije i izvršne funkcije odgovorne za produkciju memorijskih sakada (238). Ako znamo da je viša MDS-UPDRS IV vrijednost povezana s većom progresijom bolesti i pojavom motoričkih komplikacija, možemo zaključiti da je u tih osoba izraženije širenje PB sa bazalnih ganglija na kortikalne strukture i da su i kognitivne promjene dominantnije. To se sve onda očituje na lošijim vrijednostima testiranja memorijskih sakada.

6.2.6. Korelacije rezultata nemotoričkih upitnika sa parametrima bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom Parkinsonovom bolesti

U literaturi postoji manjak podataka o povezanosti nemotoričkih simptoma sa očnim pokretima u bolesnika s PB. Studije pružaju opsežne dokaze za oštećenje pokreta očiju kod PB i za utjecaj nemotoričkih simptoma na tijek PB, međutim podataka o direktnoj povezanosti nedostaje. Zhang i sur. otkrili su utjecaj vrijednosti RBDSQ na latenciju sakada. (169). Većina korelacija

6. Rasprava

između nemotoričkih ljestvica i glatkih pokreta praćenja uočena je tijekom brzih pokreta praćenja stimulusa, slično kao što je to slučaj i sa motoričkim skalama. Općenito, kada se ciklusi kretanja stimulusa uspore, te promjene nestaju. Tijekom najbržeg ciklusa praćenja očiju (1600 ms), rezultati BAI i PDSS-2 pokazuju umjerenu pozitivnu korelaciju s odstupanjem pokreta očiju u vodoravnoj i okomitoj osi te s rasponom pokreta u okomitoj osi. Za sporije pokrete (s ciklusom od 2400 ms), te su promjene uglavnom povezane s odstupanjem pokreta oka u horizontalnoj i vertikalnoj osi. Pri promatranju najsporijih pokreta oka (s ciklusom od 4800 ms) te korelacije nema. Ranija istraživanja (spomenuta na početku rasprave) pokazala su kako je utjecaj *globusa pallidusa* u finom podešavanju glatkih pokreta očiju. Nedavna studija neuroimaginga koju su proveli Carey i suradnici pokazala je promjene u *striatumu* - istim neuroanatomskim putovima - kod pacijenata s anksioznošću i PB (312), otvarajući put mogućem djelovanju lezija striatuma na razvoj tjeskobe. Studije su također pokazale da dorzalni striatum igra važnu ulogu u regulaciji ciklusa spavanja i budnosti preko dorzalnog striatum-palido-kortikalne petlje. Točnije, GABAergički neuroni unutar GPe mogu inhibirati piramidalne stanice i tako pospješiti spavanje (313). Pretpostavljamo da su promjene u *globusu pallidusu* povezane s povećanim odstupanjem glatkih pokreta u ovoj studiji mogu biti podređeno odgovorne za poremećen san i izražene simptome anksioznosti (kao što dokazuju rezultati BAI i PDSS-2). Također, više vrijednosti MDS-UPDRS I upitnika rezultiraju smanjenom točnošću pokreta u horizontalnoj i vertikalnoj osi, što je moguće posredan rezultat spleta brojnih nemotoričkih simptoma koji su kumulativan odraz opsega oštećenosti struktura unutar bazalnih ganglija (dominantno već spomenutog *globusa pallidusa*), što značajno utječe na finu modifikaciju pokreta.

Kada se analiziraju sakade i antisakade, većina korelacija povezana je s njihovom latencijom. Postoji umjerena pozitivna korelacija između latencije voljnih sakada i RBDSQ rezultata, što potvrđuje rezultate Zhanga i njegovih kolega (169). Moždano deblo, posebno gornji kolikuli i centri za horizontalne i vertikalne sakadične pokrete u ponsu igraju ključnu ulogu u pojavi sakada i antisakada. Poznato je kako depresija i poremećaji ponašanja u REM fazi spavanja (RBD) u bolesnika s PB mogu biti uzrokovani lezijama moždanog debela, osobito monoaminskih jezgri, koje uzrokuju serotonergičku i noradrenergičku disfunkciju. Lezije moždanog debela također mogu utjecati na latenciju sakada, što bi moglo objasniti korelaciju između RBDSQ i BDI-II rezultata s ovim parametrom. Ova korelacija nije uočena u antisakadama, koji imaju složeniju i nešto drukčiju regulaciju. Postavlja se pitanje zašto vrijednosti ovih upitnika koreliraju samo sa latencijama refleksnih sakada u horizontalnoj, a ne

6. Rasprava

i u vertikalnoj osi. Objašnjenje je slično kao i kod korelacija refleksnih sakada s Hoehn i Yahr stadijem. Hipoteza koja proizlazi iz ove studije je da su vertikalne sakade već oštećene u toj mjeri da se ne može uspostaviti korelacija s upitnicima koji rastu s progresijom bolesti.

Za razliku od studije koju su proveli Yu i sur. (192), u ovoj studiji nisu prisutne korelacije između refleksnih sakada i MoCA rezultata kao markera kognitivnog propadanja. S druge strane, u ovoj studiji rezultati MoCA, BDI-II i PDSS-2 pokazuju jaku korelaciju s gotovo svim mjerama memorijskih sakada. Što je viši MoCA, to je bolja izvedba ispitanika, dok više vrijednosti BDI-II i PDSS-2 upitnika uzrokuju lošije rezultate pri testiranju memorijskih sakada. Ove se ljestvice odnose na kognitivne funkcije čije oštećenje dovodi do oštećenja vidno-prostornog pamćenja i njegovih učinaka na sakade vođene pamćenjem. Druge su studije pokazale da su memorijske sakade upravo i oslabljene kod teškog stupnja depresije (314) i Alzheimerove bolesti (315), što potvrđuje ovo istraživanje. Kako je spomenuto na početku rasprave, za memorijske sakade je ključna aktivacija FEF vizualnim signalom koji se pohranjuje u dijelovima parijetalnog i okcipitalnog korteksa. Propadanjem kortikalnih struktura dolazi do kognitivnih promjena, zbog čega ljestvice koje procjenjuju kognitivne funkcije pokazuju najjaču korelaciju s memorijskim sakadama. Ove promjene također mogu dovesti do simptoma depresije i smanjene kvalitete sna, što objašnjava korelaciju između MoCA, BDI-II i PDSS-2 rezultata i memorijskih sakada.

Nije iznenađujuće da je za sve promatrane aspekte pokreta očiju većina korelacija povezana s brzim i glatkim pokretima praćenja i sakadičnim pokretima očiju. Promjene su posebno izražene u mjerenju odstupanja pokreta oka u horizontalnoj i vertikalnoj osi tijekom glatkog praćenja te u latenciji sakada i antisakada. To je u skladu s drugim studijama koje pokazuju da su te vrste pokreta već oštećene kod *de novo* pacijenata s PB-om i da postaju sve više poremećene s progresijom PB-a. Ti su pokreti određeni aktivacijom složenih neuronskih mreža koje uključuju nekoliko dijelova SŽS. Te su mreže vjerojatno već oštećene u ranoj fazi PB i naknadno uzrokuju razne nemotoričke simptome koji se uočavaju prije pojave motoričkih simptoma.

6.2.7. Usporedba rezultata motoričkih i nemotoričkih upitnika i parametara bulbomotorike ovisno o stadiju Parkinsonove bolesti

Na početku rasprave spomenuto je kako Hoehn i Yahr studij značajno korelira sa upitnicima za evaluaciju motoričkih, ali i nemotoričkih simptoma PB. Imajući to u vidu, htjeli smo analizirati da li bi prema navedenom stadiju mogli bolje svrstati bolesnike u podskupine i vidjeti da li

6. Rasprava

postoje razlike u simptomatologiji i poremećajima pokreta očiju između njih. Ispitanici sa početnim motoričkim simptomima i unilateralnom ili bilateralnom prezentacijom bolesti, ali bez posturalne nestabilnosti (što odgovara Hoehn i Yahr stadiju 0,1 i 2) svrstani su u podskupinu ispitanika sa ranim stadijem PB, a ostali ispitanici u podskupinu sa uznapredovalim stadijem PB (163, 316). Očekivano, uznapredovali stadij PB bio je povezan s lošijim rezultatima motoričkih upitnika, uključujući i izraženije motoričke komplikacije. Također, ovi ispitanici su imali i značajno lošije rezultate svih upitnika za procjenu nemotoričkih simptoma. Isto je već potvrđeno u ranijim studijama, te objašnjeno difuznim zahvaćanjem struktura središnjeg živčanog sustava koji sudjeluju u regulaciji različitih organskih sustava (1, 124, 317). S druge strane, takva difuzna patologija mozga neizbježno utječe na pogoršanje bulbomotorike, s tim da su studije inkonkluzivne u opisu dinamike tih poremećaja. Neke studije su već u bolesnika s *de novo* PB i u ranoj fazi PB detektirale oštećenje glatkih pokreta praćenja (187, 190) i sakada (169, 191). Također smo već spomenuli kako je progresija u Hoehn i Yahr stadiju povezana s dodatnim značajim pogoršanjem latencije sakada (200). Ispitanici u ovoj studiji, u usporedbi sa zdravim kontrolama, već imaju značajno oštećene glatke pokrete praćenja, uz promjene i u parametrima memorijskih sakada, uz veći broj netočnih odgovora prilikom ispitivanja voljnih sakada i antisakada. Ako znamo da velika većina (84%) ispitanika u ovom istraživanju pripada stadiju 0, 1 i 2, onda možemo zaključiti kako su poremećaji bulbomotorike prisutni već u ranoj fazi PB. Tako da ne čudi nepostojanje drastičnih razlika u poremećajima bulbomotorike između rane i uznapredovale faze PB. Ono što se može vidjeti je da u uznapredovaloj fazi dolazi do značajnije kognitivne disfunkcije što se očituje dodatnom progresijom oštećenja memorijskih sakada i otežanom integracijom različitih vrsta bulbomotorike prilikom čitanja. Međutim, za relevantnije podatke potreban je veći broj ispitanika u uznapredovaloj fazi PB.

6.3. Usporedba parametara bulbomotorike ovisno o podtipu Parkinsonove bolesti prema dobi početka

U prethodnom poglavlju smo vidjeli kako je ranija dob početka bolesti povezana sa višim dozama antiparkinsoničke terapije, te lošijim rezultatima prilikom testa čitanja. S druge strane, kod promatranja glatkih pokreta očiju, lošiji rezultat su imali ispitanici sa kasnijim početkom PB. Uzevši dob početka bolesti u obzir, podijelili smo ispitanike u one sa početkom bolesti prije 50 godine (EOPD) i one u kojih je bolest počela s 50 godina i više (LOPD). Jedan od ciljeva ovog istraživanja je upravo ovisno o toj podjeli PB proučiti razlike u rezultatima opterećenosti motoričkim i nemotoričkim simptomima i karakteristikama bulbomotorike. U ovom istraživanju 7 (14)% ispitanika je imalo EOPD, uz prosječnu dob od 52 godine i

6. Rasprava

prosječnu dob početka PB od 44.5 godina. Obje skupine ispitanika imali su slične demografske karakteristike i osobine PB.

Oba podtipa ispitanika imali su podjednake rezultate na skalama motoričkih simptoma. Kod analize upitnika za evaluaciju nemotoričkih simptoma, vidljivo je kako ispitanici s EOPD imaju značajno veći stupanj anksioznosti i lošiju kvalitetu spavanja. Određene razlike postoje i u skalama za depresiju i opće nemotoričke simptome, ali nisu dovoljno značajne, moguće i zbog malog uzorka ispitanika. Nisu uočene razlike u kognitivnim i autonomnim funkcijama niti utjecaju nemotoričkih simptoma na kvalitetu života. Brojne ranije studije su potvrdile veću opterećenost bolesnika s EOPD sa nemotoričkim simptomima, posebno depresijom (221), sa iznimkom očuvanih kognitivnih funkcija (222). Bolesnici s LOPD s druge strane karakterizirani su izraženijom motoričkom simptomatologijom.

Promatrajući parametre bulbomotorike u ovih ispitanika, možemo zaključiti kako postoje razlike u glatkim pokretima praćenja, prilikom potrebe izvođenja najbržih pokreta. LOPD je u ovom istraživanju karakteriziran većim stupnjem kašnjenja pokreta u horizontalnoj osi. Iako razlike nisu statistički značajne, ispitanici s LOPD imaju i smanjenu točnost pokreta u horizontalnoj i vertikalnoj osi i veći stupanj kašnjenja pokreta u obje osi. Također, ispitanici s LOPD su imali manji broj točnih odgovora u zadatku brojanja točaka, što je vjerojatni odraz blago narušene kognicije i sposobnosti koncentracije u ovih skupina bolesnika. Ovi rezultati potvrđuju zaključke drugih studija (197, 281) koje su pronašle lošije parametre glatkih pokreta očiju u bolesnika s LOPD. Konkretno, studije naglašavaju kako u tih bolesnika postoji smanjena točnost prilikom praćenja stimulusa, uz češće kašnjenje i fragmentiranost pokreta, upravo ono što je prisutno i u ovoj studiji. Obzirom da su kod nas razlike prisutne samo pri potrebi najbržeg izvođenja pokreta, upućuje da se radi o početnom oštećenju bulbomotorike. Moguće je da bi daljnjim praćenjem ovih bolesnika uz progresiju bolesti detektirali i promjene u glatkim pokretima i u drugim ciklusima izvođenja. Pojedina istraživanja naglasila su moguće lošije rezultate u sakadičnim pokretima bolesnika s LOPD, uz pojavu smanjenih amplituda i brzine, te produžene latence (318). Također oštećeno je i izvođenje antisakada, uz češće greške prilikom izvođenja složenih pokreta. Smatra se kako navedeno korelira sa kognitivnim propadanjem i može biti prediktor razvoja demencije (195). U ovom istraživanju nisu pronađene razlike u promatranim sakadama i antisakadama ovisno o dobi početka PB. Jedan od mogućih objašnjenja je da su spitanici s LOPD kognitivno očuvaniji, uz manje izražene motoričke simptome, vjerojatno kao posljedica kraćeg trajanja bolesti (prosjeck je 4 godine) u odnosu na druge studije. Isto tako, većinom su ovi bolesnici svrstani u stadije 1 i 2 prema

6. Rasprava

Hoehn i Yahru što upućuje da još nije došlo do prave progresije bolesti koja bi se mogla očitovati u parametrima bulbomotorike. Dodatno, osim većeg postotka ispitanika sa EOPD u ovom istraživanju, čini se da je jedan dio ovih ispitanika imao i maligniju formu bolesti, pa bi i to moglo utjecati na njihove lošije rezultate u pojedinim aspektima bulbomotorike i nepostojanje razlike prema LOPD.

6.4. Usporedba parametara bulbomotorike ovisno o *brain-first* i *body-first* podtipu

Parkinsonove bolesti

Većina ispitanika u ovoj studiji prema kriterijima je svrstana u *brain-first* podtip Parkinsonove bolesti. Obje podskupine su imale slične demografske podatke i karakteristike Parkinsonove bolesti. Izuzetak je stadij bolesti, jer su bolesnici s *body-first* podtipom imali u većem postotku uznapredovali stadij bolesti, usprkos nepostojanju razlike u prosječnom trajanju bolesti. Dodatno, ovi ispitanici su bili mlađi i imali raniju pojavu bolesti. Ranija pojavnost bolesti je moguće posredovana predloženim drukčijim patofiziološkim mehanizmom nastanka *body-first* podtipa PB, sa inicijalnom crijevnom disbiozom i nakupljanjem α -sinukleina u EŽS, te bržom progresijom nemotoričkih simptoma bolesti. Brojna istraživanja su pokazala kako bolesnici s *body-first* podtipom imaju više izražene nemotoričke simptome, ali i pojavu simetrične (bilateralne) distribucije motoričkih simptoma (229, 232). Obzirom na takvu motoričku prezentaciju ovog podtipa, moguće je da se pri pojavi motoričkih simptoma ovi bolesnici već prezentiraju kao stadij 2 po Hoehn i Yahru (koji smo mi svrstali u uznapredovali stadij bolesti), te se zato doima kako bolesnici imaju uznapredovalu bolest. Nasuprot tome, bolesnici s *brain-first* podtipom imaju inicijalnu unilateralnu pojavnost motoričkih simptoma, zbog čega je većina svrstana u stadij 1 po Hoehn i Yahru (koji odgovara ranom stadiju bolesti). U ovom istraživanju oba podtipa su imala slične rezultate upitnika za procjenu motoričkih simptoma, moguće uslijed još uvijek kraćeg prosječnog trajanja bolesti, koje je karakterizirano dobrim odgovorom na terapiju, što dovodi do manje izraženih motoričkih simptoma. S druge strane, u studiji su detektirani znatno izraženiji nemotorički simptomi u bolesnika s *body-first* podtipom. Očekivano, ispitanici s ovim podtipom imaju značajno lošije rezultate u skali za evaluaciju poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja, čija pojava prije motoričkih simptoma je i bila kriterij za diferencijaciju ovih bolesnika od *brain-first* podtipa. Druge razlike se odnose na skalu depresije (BDI II) i općih nemotoričkih simptoma (MDS-NMS), a određene razlike postoje i u upitniku za evaluaciju drugih smetnji prilikom spavanja (PDSS-2), iako nisu statistički značajne. Ispitanici s oba podtipa su bili podjednako kognitivno očuvani, uz slične razine anksioznosti i utjecaja nemotoričkih simptoma na kvalitetu života. I druge studije su

6. Rasprava

otkrile ove razlike na štetu *body-first* podtipa, poglavito u poremećajima spavanja, psihijatrijskim poremećajima i umoru (319, 320). Iako prema tim studijama razlike postoje i u autonomnoj disfunkciji i u kognitivnim funkcijama, mi takve podatke nismo dobili, što je moguća posljedica malog statističkog uzorka.

Koliko je nama poznato, nisu objavljena druga istraživanja koja bi promatrala razlike u parametrima bulbomotorike između ovih podtipova. Uzevši u obzir da *brain-first* podtip ranije zahvaća nigrostrijatalni sustav (indirektno uključen u regulaciju bulbomotorike), te da producira izraženije motoričke simptome, postavljena je hipoteza da će upravo ovaj podtip biti povezan s lošijim rezultatima prilikom testiranja bulbomotorike. Međutim, u ovoj studiji, jedine razlike koje su uočene su u parametrima čitanja teksta, gdje je vidljivo kako ispitanici s *body-first* podtipom imaju veći minimalni i maksimalni broj fiksacija u jednoj sekundi (što karakterizira loše, isfragmentirano čitanje). Nije bilo razlike u drugim parametrima bulbomotorike. Opet, moguće objašnjenje je u malom uzorku ispitanika nad kojim je provedeno istraživanje. Također, određivanje ovakvog podtipa bolesti na temelju anamnestičkih podataka o postojanju poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja prije pojave motoričkih simptoma (koristeći RBDSQ upitnik) je nesavršena metoda, koja ostavlja mogućnost da su pojedini ispitanici krivo svrstani u *brain-first* podtip, jednostavno zbog njihove krive reminiscencije o postojanju simptoma tijekom spavanja. Idealno bi bilo prospektivno istraživanje, uz polisomnografiju kao dokaz RBD, međutim, isto bi nadišlo mogućnosti ove studije.

6.5. Glavne spoznaje istraživanja

Iz navedenih objašnjenja rezultata spomenutih u ovom poglavlju možemo zaključiti kako je ovo istraživanje polučilo željene ciljeve. Dokazano je kako ispitanici s PB imaju značajno lošije glatke pokrete praćenja, memorijske sakade i parametre čitanja teksta u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Također, glatki pokreti praćenja u ispitanika s PB su oštećeni već u ranoj fazi bolesti, a promjene su izraženije pri potrebi izvođenja brzih pokreta i onih u vertikalnoj osi. Potvrđen je i dio hipoteze koji se odnosi na teži stupanj oštećenja glatkih pokreta praćenja u ispitanika s PB kasnog početka, pri čemu su razlike najvidljivije pri potrebi izvođenja najbržih pokreta. Nažalost, nismo potvrdili hipotezu kako su lošiji parametri bulbomotorike prisutni u *brain-first* podskupini, što je potencijalno uzrokovano greškama u svrstavanju ispitanika u pojedine podskupine. Istraživanje je u velikoj mjeri potvrdilo hipotezu o težem oštećenju bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom PB i u ispitanika s PB kasnog početka.

6.6. Ograničenja studije i nova područja istraživanja

Kod dizajna studije nastojalo se svesti nedostatke na najmanju moguću razinu. Ipak, postoji nekoliko stvari koje ograničavaju rezultate ove studije. Već je više puta tijekom rasprave spomenuto kako su ispitanici u studiji prosječno kraćeg trajanja PB i kako ih većina pripada stadiju I i II po Hoehn i Yahr skali. Navedeno je rezultat slučajnog odabira ispitanika i kohorte bolesnika s PB iz kojih su bili regrutirani ispitanici. Možda bi odabirom većeg broja bolesnika u uznapredovaloj fazi PB dobili značajnije razlike u bulbomotorici ovisno o podtipu PB. Također ispitanici s PB testirani u ovoj studiji nisu bili *de novo* bolesnici, te su imali već uvedenu antiparkinsonsku terapiju. Neka istraživanja pokazuju da ona može utjecati na parametre očiju, ali u rezultatima ove studije nije bilo promjena u bulbomotorici ovisno o terapiji. Također, svi ispitanici s idiopatskom PB su bili testirani u *on* fazi, otprilike sat vremena nakon uzimanja antiparkinsonske terapije, a neke studije spominju da su rezultati izraženiji u slučaju da se bolesnik testira u *off* fazi. Dodatan ograničavajući faktor je bilo grupiranje ispitanika u *brain-first* ili *body-first* podtip ovisno o postojanju poremećaja spavanja u REM fazi sna, prije pojave samih motoričkih simptoma. Za detekciju istog smo koristili RBDSQ upitnik i anamnestičke podatke bolesnika, dok je inače zlatni standard za dijagnozu RBD polisomnografija. Radi toga je moguće su neki bolesnici krivo svrstani u pojedini podtip. Ovo istraživanje je zamišljeno kao presječno, što nije najbolji način za praćenje progresije bolesti. Iako smo odabrali dovoljnu veličinu uzorka za statistički značajne rezultate usporedbe ispitanika s PB i zdravih kontrola i ispitanika s EOPD i LOPD, u studijama nema jasne prevalencije *body-first* i *brain-first* podtipa, zbog čega nismo mogli izračunati stvarnu snagu uzorka za navedenu podjelu. Uz podatak o mogućim greškama tijekom grupiranja ispitanika ovisno o ovoj podjeli, i ovo je mogući razlog što nismo dobili statistički značajne rezultate.

Ova studija također otvara nova pitanja u mogućnosti u istraživanju. Potvrda da je većina parametara glatkih pokreta praćenja značajno lošija u ispitanika s PB, i to već u ranijoj fazi PB, ostavlja mogućnost korištenja tih parametara za dijagnozu ispitanika s PB. Većina ranijih studija koje smo proučavali nije koristila ovako široku bateriju testova za istraživanje poremećaja očnih pokreta, pa bi bilo zanimljivo koristiti istu u prospektivnoj studiji, kako bi se vidjelo kako progrediraju razni poremećaji bulbomotorike kroz vrijeme. Također je jedna od mogućnosti u prospektivnoj studiji rana dijagnoza *body-first* podtipa na temelju polisomnografije, da bi se zatim pratile razlike u odnosu na *brain-first* podtip. U svakom slučaju potrebna je standardizacija *eye-trackera* i baterije testova koji se koriste za evaluaciju bulbomotorike, kako bi se omogućila adekvatna međusobna usporedba studija

7. Zaključak

7. ZAKLJUČAK

1. U ispitanika s PB značajno su snižene brzine, uz smanjenu točnost i veće kašnjenje glatkih pokreta praćenja, te oštećena točnost izvođenja memorijskih sakada i čitanje teksta, u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Time je potvrđena postavljena hipoteza o težem stupnju oštećenja pojedinih parametara bulbomotorike u ispitanika s idiopatskom PB.
2. Poremećaji bulbomotorike vidljivi su već u ranoj fazi PB, prvenstveno u vidu oštećenja glatkih pokreta praćenja i memorijskih sakada, dok je u uznapređenoj fazi PB prisutno izraženije oštećenje memorijskih sakada i oštećena funkcija čitanja.
3. Ispitanici s PB imaju lošije rezultate glatkih pokreta praćenja i refleksnih sakada prilikom izvođenja pokreta u vertikalnoj osi.
4. Ispitanici s LOPD su u odnosu na ispitanike s EOPD imali izraženije oštećenje glatkih pokreta praćenja u najbržem ciklusu testiranja u smislu veće isfragmentiranosti i latencije pokreta. Djelomično je potvrđena postavljena hipoteza kako je teži stupanj oštećenja bulbomotorike prisutan u ispitanika sa LOPD, pri čemu su u ovih ispitanika razlike vidljive u glatkim pokretima praćenja.
5. Nije potvrđena postavljena hipoteza o težem stupnju poremećaja bulbomotorike u ispitanika s *brain-first* podtipom bolesti.

8. SAŽETAK

CILJ: Utvrditi postoji li teži stupanj oštećenja glatkih pokreta praćenja, sakada, antisakada i memorijskih sakada u ispitanika sa Parkinsonovom bolesti (PB) u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu. Dodatno utvrditi razlike u poremećajima bulbomotorike između ispitanika s PB ranog i kasnog početka i ispitanika s *body-first* i *brain-first* podtipom bolesti.

NACRT STUDIJE: Studija je dizajnirana kao presječna studija parova u usporedbi s kontrolnom skupinom.

ISPITANICI I METODE: Sto ispitanika (50 s idiopatskom PB i 50 zdravih kontrola) testirano je standardnom baterijom testova za praćenje očnih pokreta na *eye-trackeru*. Ispitanici su ispunili standardiziran upitnik o demografskim podacima, a ispitanici s PB i upitnike za procjenu motoričkih i nemotoričkih simptoma PB. Ispitanici s PB kod kojih je bolest počela prije 50 godine života su svrstani u podskupinu bolesnika ranog početka bolesti dok su ostali svrstani u podskupinu bolesnika kasnog početka bolesti. Bolesnici s PB koji su navodili pojavu simptoma poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja prije pojave motoričkih simptoma, svrstani su u *body-first* podskupinu, dok su ostali ispitanici s PB svrstani u *brain-first* podskupinu.

REZULTATI: Ispitanici s PB su imali većinom raniji stadij PB. U odnosu na zdrave kontrole imali su znatno lošije glatke pokrete bulbusa u svim promatranim ciklusima. Ovi ispitanici su imali i produženu latenciju refleksnih sakada u horizontalnoj ravnini, kao i veću nepreciznost u izvođenju voljnih i memorijskih sakada. Poremećaji su bili izraženiji u vertikalnom smjeru pogleda i pri praćenju najbržih stimulusa. Ispitanici s kasnim početkom bolesti su imali veće kašnjenje i broj fiksacija prilikom izvođenja glatkih pokreta praćenja u najbržem ciklusu. Nije bilo značajne razlike u bulbomotorici između *brain-first* i *body-first* podtipa.

ZAKLJUČAK: poremećaji očnih pokreta mogu se detektirati već u ranoj fazi PB, uz promjene vidljive na brzini glatkim pokretima praćenja, posebno u najbržem ciklusu izvođenja. Ispitanici s kasnim početkom bolesti su imali lošije glatke pokrete praćenja u najbržem ciklusu, dok između *body-first* i *brain-first* podtipa nisu uočene razlike u bulbomotorici. Poremećaji bulbomotorike su uzrokovani dopaminergičkom denervacijom bazalnih ganglija, zbog čega je oštećen nadzor i modulacija pokreta očiju.

KLJUČNE RIJEČI: poremećaji očnih pokreta, Parkinsonova bolest, *eye-tracker*, Parkinsonova bolest kasnog početka, *brain-first* podtip

9. Summary

9. SUMMARY

OBJECTIVES: To determine whether there is a more severe impairment of smooth pursuit movements, saccades, antisaccades and memory saccades in subjects with PD compared to a healthy control group. Additionally, to determine differences in eye movement disorders between subjects with early and late onset PD and subjects with body-first and brain-first subtypes of the disease.

STUDY DESIGN: Research was designed as cross-sectional study of pairs in comparison with a control group.

PARTICIPANTS AND METHODS: One hundred subjects (50 with idiopathic PD and 50 healthy controls) were tested with a standard battery of eye-tracker tests. Subjects completed a standardized questionnaire on demographic data, and subjects with PD also completed questionnaires to assess motor and non-motor symptoms of PD. Subjects with PD whose disease began before the age of 50 years were classified as early-onset patients, while the rest were classified as late-onset patients. Patients with PD who reported the appearance of behavior disorder symptoms in the REM sleep phase before the appearance of motor symptoms were classified in the body-first subgroup, while the other subjects with PD were classified in the brain-first subgroup.

RESULTS: Subjects with PD had an earlier stage of PD on average, with a moderate burden of motor and non-motor symptoms. Compared to healthy controls, they had significantly worse smooth pursuit movements in all observed cycles. These subjects also had an extended latency of reflex saccades in the horizontal plane, as well as greater inaccuracy in performing voluntary and memory saccades. Disturbances were more pronounced in the vertical direction of gaze and when following the fastest stimuli. Subjects with late disease onset had higher latency and number of fixations when performing smooth tracking movements in the fastest cycle. There was no significant difference in eye movement parameters between the brain-first and body-first subtypes.

CONCLUSION: Eye movement disorders can be detected already in the early phase of PD, with changes visible in the speed of smooth pursuit, especially in the fastest cycle. Subjects with a late onset of the disease had worse smooth tracking movements in the fastest cycle, while we found no differences in eye movements between the body-first and brain-first subtypes. Oculomotor impairment is caused by dopaminergic denervation of the basal ganglia, due to which the control and modulation of eye movements is affected.

9. Summary

KEY WORDS: eye movement disorders, Parkinson's disease, eye-tracker, late-onset Parkinson's disease, brain-first subtype

10. LITERATURA

1. Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol*. 2001 Feb;58(2):186-90.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, i sur. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:17013.
3. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-905.
4. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1996 May;14(2):317-35.
5. Alves G, Muller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, i sur. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(8):851–857.
6. Linder J, Stenlund H, Forsgren L . Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population based study. *Mov Disord*. 2010; 25(3):341–348.
7. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, i sur.; Parkinson's Foundation P4 Group. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018 Jul 10;4:21.
8. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, i sur. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*. 1996 Jun;49(6):637-41.
9. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Obergerner W, Seppi K. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord*. 2015. February;30(2):266–9.
10. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1):S3-S8.
11. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, i sur. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1358-63.

10. Literatura

12. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
13. Chandran S, Krishnan S, Rao RM, Sarma SG, Sarma PS, Kishore A. Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jan;17(1):66-70.
14. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):570-584.
15. Larsson V, Torisson G, Londos E. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS One* 2018; 8, e0202044.
16. Ou R, Liu H, Hou Y, Song W, Cao B, Wei Q, i sur. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 52, 69–75.
17. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, i sur. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259, 1639–1647.
18. Liu R, Umbach DM, Peddada SD, Xu Z, Tröster AI, Huang X, Chen H. Potential sex differences in non-motor symptoms in early drug-naïve Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84, 2107–2115.
19. 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, 01036.
20. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90.
21. Wermuth L, Pakkenberg H, Jeune B. High age-adjusted prevalence of Parkinson's disease among Inuits in Greenland. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1422-5.
22. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1032-41. doi: 10.1002/mds.23695.

10. Literatura

23. Wu T, Wang J, Wang C, Hallett M, Zang Y, Wu X, i sur. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*. 2012 Aug 22;524(1):55-9.
24. Chu HY, McIver EL, Kovalski RF, Atherton JF, Bevan MD. Loss of Hyperdirect Pathway Cortico-Subthalamic Inputs Following Degeneration of Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron*. 2017 Sep 13;95(6):1306-1318.e5.
25. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S71-S85.
26. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S40-6.
27. Vekrellis K., Stefanis L. Targeting intracellular and extracellular alpha-synuclein as a therapeutic strategy in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2012;16(4):421–432.
28. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Chade AR, Comyns K, Richards MB, Meng C, Priestley B, Fernandez HH, Cambi F, Umbach DM, Blair A, Sandler DP, Langston JW. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*. 2011 Jun;119(6):866-72.
29. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, i sur. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12.
30. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 2015 Nov;11(11):625-36.
31. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
32. Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:141-64.
33. Borghammer P. The α -Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):455-474.

10. Literatura

34. Cresto N, Gardier C, Gubinelli F, Gaillard MC, Liot G, West AB, i sur. The unlikely partnership between LRRK2 and α -synuclein in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2019 Feb;49(3):339-363.
35. Xing Y, Sapuan A, Dineen RA, Auer DP. Life span pigmentation changes of the substantia nigra detected by neuromelanin-sensitive MRI. *Mov Disord* 2018; 33, 1792–1799.
36. Seyfried TN, Choi H, Chevalier A, Hogan D, Akgoc Z, Schneider JS. Sex-related abnormalities in substantia nigra lipids in Parkinson's disease. *ASN Neuro* 2018; 10, 1759091418781889.
37. Villa A, Gelosa P, Castiglioni L, Cimino M, Rizzi N, Pepe G, i sur. Sex-specific features of microglia from adult mice. *Cell Rep* 2018; 23, 3501–3511.
38. Cullity ER, Madsen HB, Perry CJ, Kim JH. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *J Comp Neurol* 2019; 527, 1039–1055.
39. Santos-Galindo M, Acaz-Fonseca E, Bellini MJ, Garcia-Segura LM. Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biol Sex Differ* 2011; 2, 7.
40. Wang J, Yu R, Han QQ, Huang HJ, Wang YL, Li HY, i sur. G-1 exhibit antidepressant effect, increase of hippocampal ERs expression and improve hippocampal redox status in aged female rats. *Behav Brain Res* 2019; 359, 845–852.
41. Chen TY, Lin CL, Wang LF, Tsai KL, Lin JY, Hsu C. Targeting GPER1 to suppress autophagy as a male-specific therapeutic strategy for iron-induced striatal injury. *Sci Rep* 2019; 9, 6661.
42. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Aug;16(4):371-5.
43. Mohamed MA, Zeng Z, Gennaro M, Lao-Kaim NP, Myers JFM, Calsolaro V, i sur. Astrogliosis in aging and Parkinson's disease dementia: a new clinical study with ¹¹C-BU99008 PET. *Brain Commun*. 2022 Aug 18;4(5):fcac199.
44. Cho ZH, Oh SH, Kim JM, Park SY, Kwon DH, Jeong HJ, i sur. Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):713-8.

10. Literatura

45. Pavese N, Tai YF. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Feb 22;5(2):131-140.
46. Ofori E, Pasternak O, Planetta PJ, Li H, Burciu RG, Snyder AF, i sur. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2322-31.
47. Planetta PJ, Ofori E, Pasternak O, Burciu RG, Shukla P, DeSimone JC, i sur. Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):495-508.
48. Pereira JB, Aarsland D, Ginestet CE, Lebedev AV, Wahlund LO, Simmons A, i sur.. Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015 Aug;36(8):2980-95.
49. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;13(9):517-28.
50. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006 Mar 20;396(1):67-72.
51. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, i sur.; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):689-702.
52. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta neuropathologica communications*. 2013 Dec;1(1):1-2.
53. Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*. 2012;338(6109):949-53.
54. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015 Oct;78(4):522-9.
55. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Oct 17;17(12):94.

10. Literatura

56. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct;74(20):3769-3787.
57. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994 Jan;89(1):15-25.
58. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Takeda S, Ikuta F. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1993;60:609-12.
59. Visanji NP, Marras C, Kern DS, Al Dakheel A, Gao A, Liu LW, Lang AE, Hazrati LN. Colonic mucosal α -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Feb 10;84(6):609-16.
60. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol*. 2012 Nov;124(5):665-80.
61. Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):207-213.
62. Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983.; 219:979–80.
63. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res*. 1984; 292:390–94
64. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2012; 2:a009332.
65. Liu WM, Wu RM, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Lin CH. Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: a nationwide, population-based study. *J Formos Med Assoc*. 2016; 115(7):531–538.
66. Lee PC, Liu LL, Sun Y, Chen YA, Liu CC, Li CY, Yu HL, Ritz B. Traffic-related air pollution increased the risk of Parkinson's disease in Taiwan: a nationwide study. *Environ Int*. 2016; 96:75–81.

10. Literatura

67. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect.* 2012 Mar;120(3):340-7.
68. Pan-Montojo F, Reichmann H. Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Transl Neurodegener.* 2014 May 9;3:10.
69. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance JM, Scott WK. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol.* 2008 Mar 28;8:6.
70. Petersen MS, Guella I, Bech S, Gustavsson E, Farrer MJ. Parkinson's disease, genetic variability and the Faroe Islands. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jan;21(1):75-8.
71. Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, Marras C, Meng C, i sur. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann. Neurol.* 2015; 71:776–84
72. Calderon-Garciduenas L, Solt AC, Henriquez-Roldan C, Torres-Jardon R, Nuse B, i sur. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid β -42 and α -synuclein in children and young adults. *Toxicol. Pathol.* 2008; 36:289–310.
73. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Dec;33(6):599-614.
74. Goldman SM, Marek K, Ottman R, Meng C, Comyns K, Chan P, i sur. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol.* 2019 Apr;85(4):600-605.
75. Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, Kachergus J, Hulihan MM, et al. 2008. Genomic investigation of α -synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann. Neurol.* 63:743–50.
76. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304: 1158–60.
77. Orenstein SJ, Kuo SH, Tasset I, Arias E, Koga H, et al. Interplay of LRRK2 with chaperonemediated autophagy. *Nat. Neurosci.* 2013; 16:394–406
78. Balestrino R, Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: molecular, clinical, and therapeutic implications. *Neuroscientist* 2018; 24: 540–59.

10. Literatura

79. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, i sur. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003 Jan 10;299(5604):256-9.
80. West AB. Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease. *Exp Neurol* 2017; 298: 236–45.
81. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):170-178.
82. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol*. 2002; 52:276–84
83. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Nov-Dec;61(3):510-6.
84. Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta*. 2009 Feb;1794(2):282-90.
85. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2007, 22, 2242–2248.
86. Nakaso K, Ito S, Nakashima K. Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells. *Neurosci. Lett*. 2008, 432, 146–150.
87. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S221-38.
88. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, i sur. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):553-60.
89. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Jul;29(8):976-9.
90. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):797-800.

10. Literatura

91. Rafferty MR, Schmidt PN, Luo ST, Li K, Marras C, Davis TL, i sur., all NPF-QII Investigators. Regular exercise, quality of life, and mobility in Parkinson's disease: A longitudinal analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative data. *J Parkinsons Dis* 2017; 7, 193–202.
92. Gudala K, Kanukula R, Bansal D. Reduced risk of Parkinson's disease in users of calcium channel blockers: a meta-analysis. *Int J Chronic Dis* 2015: 1–7.
93. Bai S, Song Y, Huang X, Peng L, Jia J, Liu Y, Lu H. Statin Use and the Risk of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 28;11(3):e0152564.
94. Bologna M, Guerra A, Paparella G, Giordo L, Alunni Fegatelli D, Vestri AR, i sur. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2018 Aug 1;141(8):2432-2444.
95. Espay AJ, Giuffrida JP, Chen R, Payne M, Mazzella F, Dunn E, i sur. Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2504-8.
96. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2042-51.
97. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*. 2007 May 15;22(7):909-14.
98. Asci F, Falletti M, Zampogna A, Patera M, Hallett M, Rothwell J, i sur. Rigidity in Parkinson's disease: evidence from biomechanical and neurophysiological measures. *Brain*. 2023 Sep 1;146(9):3705-3718.
99. McKay JL, Hackney ME, Factor SA, Ting LH. Lower Limb Rigidity Is Associated with Frequent Falls in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Jun 6;6(6):446-451.
100. Abusrir AH, Elsekaily W, Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 Sep 13;12:29.
101. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, i sur. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*. 2018 Mar 1;141(3):811-821.

10. Literatura

102. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, i sur.; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20):942-957.
103. Maycas-Cepeda T, López-Ruiz P, Feliz-Feliz C, Gómez-Vicente L, García-Cobos R, Arroyo R, i sur. Hypomimia in Parkinson's Disease: What Is It Telling Us? *Front Neurol*. 2021 Jan 25;11:603582.
104. Ricciardi L, De Angelis A, Marsili L, Faiman I, Pradhan P, Pereira EA, i sur. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur J Neurol*. 2020 Dec;27(12):2422-2429.
105. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76.
106. Pongmala C, Artusi CA, Zibetti M, Pitakpatapee Y, Wangthumrong T, Sangpeamsook T, i sur. Postural abnormalities in Asian and Caucasian Parkinson's disease patients: A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Apr;97:91-98.
107. Tinazzi M, Gandolfi M, Ceravolo R, Capecci M, Andrenelli E, Ceravolo MG, i sur. Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Epidemiological and Clinical Multicenter Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Jun 29;6(7):576-585.
108. Al-Wardat M, Geroïn C, Schirinzì T, Etoom M, Tinazzi M, Pisani A, i sur. Axial postural abnormalities and pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Feb;130(2):77-85.
109. Liu W, Wu J, Zhang N, Chen G, Li J, Shen Y, Li F. Postural deformities in Parkinson's disease: A bibliometric analysis based on web of science. *Heliyon*. 2023 Mar 4;9(3):e14251. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14251.
110. Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2016 Jul 1;27(5):549-55.
111. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, i sur. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1182-7.

10. Literatura

112. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1454-76. doi: 10.1093/brain/awv104.
113. Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, i sur. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):215-24.
114. Okuma Y, Silva de Lima AL, Fukae J, Bloem BR, Snijders AH. A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:30–35.
115. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, i sur. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):697-708.
116. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener*. 2020 Apr 15;9:12.
117. Curtze C, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Mancini M, Horak FB. Levodopa is a double-edged sword for balance and gait in people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1361–70.
118. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease: a meta-analysis of individual patient data. *World Neurosurg* 2017; 102: 72–78.
119. Xie T, Bloom L, Padmanaban M, Bertacchi B, Kang W, MacCracken E, i sur. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):989-994.
120. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, i sur. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Feb 1;75(2):219-226.
121. Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, i sur. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2001;108(1):53–61.
122. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(3):254–258.

10. Literatura

123. Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. The Nonmotor Features of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:33-54.
124. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-450.
125. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, i sur. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54.
126. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr;73:85-93.
127. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, i sur.; PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul;82(7):803-9.
128. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.
129. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EM, i sur. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [¹²³I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Feb;85(2):159-64.
130. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, i sur.; PROMS-PD Study Group. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379-86.
131. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012 Jun;46(3):581-9.
132. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, Carette AS, Delliaux M, Duhamel A, i sur. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2014 Dec;29(14):1796-801.
133. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, i sur. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013 May;136(Pt 5):1568-77.

10. Literatura

134. Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, i sur. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):668-74.
135. Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):489-92.
136. Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):173-7.
137. Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):60-5.
138. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S233-6.
139. Louter M, van der Marck MA, Pevernagie DA, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Sleep matters in Parkinson's disease: use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):259-65.
140. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev*. 2003 Apr;7(2):115-29.
141. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord*. 2017 May;32(5):645-658.
142. Kang SH, Yoon IY, Lee, SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep* 2013;36(8):1147-1152.
143. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JF, Silber MH, TippmannPeikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75(6):494-499.
144. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, i sur.; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1070-7.

10. Literatura

145. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2013 Feb;14(2):131-5.
146. De Cock VC, Debs R, Oudiette D, Leu S, Radji F, Tiberge M, i sur. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain.* 2011 Mar;134(Pt 3):856-62.
147. Lee JE, Kim KS, Shin HW, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(2):105-108.
148. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM sleep at its core — circuits, neurotransmitters, and pathophysiology. *Front Neurol* 2015;6:123.
149. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, i sur. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2013 Mar;14(3):237-42.
150. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(3):443-60.
151. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2005 Nov;12(11):842-50.
152. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, i sur. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 15;24(5):635-46.
153. Kalf JG, Munneke M, van den Engel-Hoek L, et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1670–76.
154. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 646–48.
155. Noyce AJ, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, Ling H, Howard R, Lees AJ. Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 457–58.
156. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH, i sur.; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 Jun;71(6):520-30.

10. Literatura

157. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2006 Feb;16(1):46-54.
158. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2000 Sep 5;133(5):338-47.
159. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44.
160. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Dec;49(6):1570-6.
161. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006 Sep;21(9):1343-9.
162. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11(2):79-92.
163. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover GH, Gabrieli JD. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1409-16.
165. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, 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 Jul;21(7):916-23.
166. Archibald NK, Hutton SB, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2013 Mar;136(Pt 3):739-50.
167. May PJ. The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res* 2006 151:321–78.
164. Moskowitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry*. 1978 Jun;135(6):669-75.
168. Bakhtiari S, Altinkaya A, Pack CC, Sadikot AF. The Role of the Subthalamic Nucleus in Inhibitory Control of Oculomotor Behavior in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2020 Mar 25;10(1):5429.

10. Literatura

169. Zhang Y, Yan A, Liu B, Wan Y, Zhao Y, Liu Y, i sur. Oculomotor Performances Are Associated With Motor and Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018 Nov 28;9:960.
170. Nilsson MH, Patel M, Rehncrona S, Magnusson M, Fransson PA. Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2013 Apr 3;10:33.
171. Ono S. The neuronal basis of on-line visual control in smooth pursuit eye movements. *Vision Res*. 2015 May;110(Pt B):257-64.
172. Yoshida A, Tanaka M. Neuronal activity in the primate globus pallidus during smooth pursuit eye movements. *Neuroreport*. 2009 Jan 28;20(2):121-5. doi: 10.1097/WNR.0b013e32831af055.
173. Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Nomura Y, Hanajima R, Ugawa Y. Saccade abnormalities associated with focal cerebral lesions - How cortical and basal ganglia commands shape saccades in humans. *Clin Neurophysiol*. 2016 Aug;127(8):2953-2967.
174. Srivastava A, Sharma R, Sood SK, Shukla G, Goyal V, Behari M. Saccadic eye movements in Parkinson's disease. *Indian J Ophthalmol*. 2014 May;62(5):538-44. Doi: 10.4103/0301-4738.133482.
175. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):953-78.
176. Zee DS. Brain stem and cerebellar deficits in eye movement control. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105 (Pt 5):599-605.
177. Pierrot-Deseilligny C, Gaymard B. Smooth pursuit disorders. *Baillieres Clin Neurol*. 1992 Aug;1(2):435-54.
178. Zee DS. Ocular motor control: the cerebral control of saccadic eye movements. In: Lessell S, ed. *NeuroOphthalmology*, vol 3. Amsterdam: Elsevier, 1984:141-56.
179. Ford KA, Goltz HC, Brown MR, Everling S. Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol*. 2005 Jul;94(1):429-40.
180. Pierrot-Deseilligny C. Central oculomotor circuits. *Rev Neurol (Paris)*. 1985;141(5):349-70.

10. Literatura

181. Shibasaki H, Tsuji S, Kuroiwa Y. Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. *Arch Neurol* (1979) 36(6):360–4.
182. Nakamura T, Kanayama R, Sano R, Ohki M, Kimura Y, Aoyagi M, i sur. Quantitative analysis of ocular movements in Parkinson's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;481:559-62.
183. Leat SJ, Chan LL, Maharaj PD, Hrynychak PK, Mittelstaedt A, Machan CM, Irving EL. Binocular vision and eye movement disorders in older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 May 31;54(5):3798-805.
184. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, i sur. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease – changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia* 2011; 49(7):1794–806.
185. Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris)* 2012. 168(10):734–40.
186. Almer Z, Klein KS, Marsh L, Gerstenhaber M, Repka MX. Ocular motor and sensory function in Parkinson's disease. *Ophthalmology* (2012) 119(1):178–82.
187. Pretegeani E et Optican LM. Eye Movements in Parkinson's Disease and Inherited Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol.* 2017; 8: 592.
188. Fukushima K, Fukushima J, Barnes GR. Clinical application of eye movement tasks as an aid to understanding Parkinson's disease pathophysiology. *Exp Brain Res* 2017 235(5):1309–21.
189. Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: a clinical review. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(8):1491–506.10
190. Woo KA, Joun JH, Yoon EJ, Lee CY, Jeon B, Kim YK, i sur. Monoaminergic Degeneration and Ocular Motor Abnormalities in De Novo Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2023 Dec;38(12):2291-2301.
191. Zhou MX, Wang Q, Lin Y, Xu Q, Wu L, Chen YJ, i sur. Oculomotor impairments in de novo Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Nov 9;14:985679.

10. Literatura

192. Yu Y, Yan W, Xu X, Zhang K, Si L, Liu X, i sur. Response times for reflexive saccades correlate with cognition in parkinson's disease, not disease severity or duration. *Front Neurol.* 2022 Aug 26;13:945201.
193. Lu Z, Buchanan T, Kennard C, FitzGerald JJ, Antoniades CA. The effect of levodopa on saccades - Oxford Quantification in Parkinsonism study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Nov;68:49-56.
194. Walton CC, O'Callaghan C, Hall JM, Gilat M, Mowszowski L, Naismith SL, i sur. Antisaccade errors reveal cognitive control deficits in Parkinson's disease with freezing of gait, *J. Neurol.* 262 2015; 2745–2754.
195. Antoniades CA, Demeyere N, Kennard C, Humphreys GW, Hu MT. Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naïve Parkinson's disease: The discovery study. *Mov Disord.* 2015 May;30(6):843-7.
196. Grillini A, Renken RJ, Vrijling ACL, Heutink J, Cornelissen FW. Eye Movement Evaluation in Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease Using a Standardized Oculomotor and Neuro-Ophthalmic Disorder Assessment (SONDA). *Front Neurol.* 2020 Sep 8;11:971.
197. Fujita Y, Kawaguchi E, Toyomoto T, Shirasaki H. Istradefylline Improves Impaired Smooth Pursuit Eye Movements in Parkinson's Disease. *Neurol Ther.* 2023 Oct;12(5):1791-1798.
198. Briand KA, Strallow D, Hening W, Poizner H, Sereno AB. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 1999 Nov;129(1):38-48.
199. Hood AJ, Amador SC, Cain AE, Briand KA, Al-Refai AH, Schiess MC, Sereno AB. Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Jun;78(6):565-70.
200. Waldthaler J, Tsitsi P, Svenningsson P. Vertical saccades and antisaccades: complementary markers for motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2019 Jun 24;5:11.
201. Stock L, Krüger-Zechlin C, Deeb Z, Timmermann L, Waldthaler J. Natural Reading in Parkinson's Disease With and Without Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2020 May 22;12:120.

10. Literatura

202. Klarendic M, Kaski D. Deep brain stimulation and eye movements. *Eur J Neurosci*. 2021 Apr;53(7):2344-2361.
203. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991 Oct;114 (Pt 5):2283-301.
204. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601.
205. Akdemir ÜÖ, Bora Tokçae A, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):400-410.
206. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427– 442.
207. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinkla E, Ransmayr G, Obergaigner W, i sur. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord*. 2009 Apr 30;24(6):819-25.
208. Martinez-Martin P, Skorvanek M, Rojo-Abuin JM, Gregova Z, Stebbins GT, Goetz CG; members of the QUALPD Study Group. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. *Mov Disord*. 2018 Apr;33(4):651-652.
209. Wang L, Zhang Q, Li H, Zhang H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:412486.
210. Byeon H. Can the prediction model using regression with optimal scale improve the power to predict the Parkinson's dementia? *World J Psychiatry*. 2022 Aug 19;12(8):1031-1043.
211. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, 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 Aug;72(8):863-73.
212. Aleksovski D, Miljkovic D, Bravi D, Antonini A. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):1971-1976.
213. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2019 Apr 1;76(4):470-479.

10. Literatura

214. Lee JW, Song YS, Kim H, Ku BD, Lee WW. Alteration of Tremor Dominant and Postural Instability Gait Difficulty Subtypes During the Progression of Parkinson's Disease: Analysis of the PPMI Cohort. *Front Neurol*. 2019 May 7;10:471.
215. Post B, van den Heuvel L, van Prooije T, van Ruissen X, van de Warrenburg B, Nonnekes J. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S29-S36.
216. Payami H, Zareparsa S, James D, Nutt J. Familial aggregation of Parkinson disease: a comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol*. 2002 May;59(5):848-50.
217. Schirinzi T, Di Lazzaro G, Sancesario GM, Summa S, Petrucci S, Colona VL, i sur. Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features. *Neurobiol Aging*. 2020 Jun;90:119-124.
218. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:188-95.
219. Wickremaratchi MM, Knipe MD, Sastry BS, Morgan E, Jones A, Salmon R, i sur. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):457-63.
220. Sossi V, de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson's: implications for motor complications. *Brain*. 2006 Apr;129(Pt 4):1050-8.
221. Schrag A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Impact of Parkinson's disease on patients' adolescent and adult children. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Oct;10(7):391-7.
222. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3(0 3):S237-40.
223. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL, i sur. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2011 May;69(5):803-10.
224. Knipe MD, Wickremaratchi MM, Wyatt-Haines E, Morris HR, Ben-Shlomo Y. Quality of life in young- compared with late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Sep;26(11):2011-8.

10. Literatura

225. Mehanna R, Moore S, Hou JG, Sarwar AI, Lai EC. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 May;20(5):530-4.
226. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, i sur. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3077-3088.
227. Banwinkler M, Dzialas V; Parkinson's Progression Markers Initiative; Hoenig MC, van Eimeren T. Gray Matter Volume Loss in Proposed Brain-First and Body-First Parkinson's Disease Subtypes. *Mov Disord*. 2022 Oct;37(10):2066-2074.
228. Bohnen NI, Postuma RB. Body-first versus brain-first biological subtyping of Parkinson's disease. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):2871-2873.
229. Horsager J, Knudsen K, Sommerauer M. Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2022 Mar;164:105626.
230. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K. Cardiac 123I-MIBG accumulation in Parkinson's disease differs in association with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Mar;17(3):219-20.
231. Borghammer P. The brain-first vs. body-first model of Parkinson's disease with comparison to alternative models. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Jun;130(6):737-753.
232. Xu Z, Hu T, Xu C, Liang X, Li S, Sun Y, Liu F, Wang J, Tang Y. Disease progression in proposed brain-first and body-first Parkinson's disease subtypes. *NPJ Parkinsons Dis*. 2024 Jun 4;10(1):111.
233. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord*. 2019 Mar;34(3):307-316.
234. Dumitrescu L, Marta D, Dănaŭ A, Lefter A, Tulbă D, Cozma L, i sur. Serum and Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Intestinal Barrier Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jun 18;15:689723.
235. Park DG, Kang W, Shin IJ, Chalita M, Oh HS, Hyun DW, Kim H, Chun J, An YS, Lee EJ, Yoon JH. Difference in gut microbial dysbiotic patterns between body-first and brain-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2024 Oct 15;201:106655.

10. Literatura

236. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Oct;125(10):1417-1432.
237. Xie F, Gao X, Yang W, Chang Z, Yang X, Wei X, i sur. Advances in the Research of Risk Factors and Prodromal Biomarkers of Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Feb 20;10(2):973-990.
238. Chen L, Cai G, Weng H, Yu J, Yang Y, Huang X, i sur. More Sensitive Identification for Bradykinesia Compared to Tremors in Parkinson's Disease Based on Parkinson's KinetiGraph (PKG). *Front Aging Neurosci*. 2020 Nov 3;12:594701.
239. Farzanehfar P, Woodrow H, Braybrook M, McGregor S, Evans A, Nicklason F, i sur. Objective measurement in routine care of people with Parkinson's disease improves outcomes. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018 Apr 3;4:10.
240. Blekher T, Weaver M, Rupp J, Nichols WC, Hui SL, Gray J, i sur. Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009;15:506-510.
241. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Aug;25(4):896-918.
242. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2284-2303.
243. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):64-72.
244. Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 1;102(11):679-691.
245. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep;18(8):916-29.
246. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, Ellenbogen AL, Leinonen M, Adar L, i sur.; 006 study group. Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):177-186.
247. Blandini F, Armentero MT. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Mar;23(3):387-410. doi: 10.1517/13543784.2014.869209.

10. Literatura

248. Titova N, Chaudhuri KR. Apomorphine therapy in Parkinson's and future directions. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Dec;33 Suppl 1:S56-S60.
249. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, i sur. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord*. 2022 Jul;37(7):1360-1374.
250. Tan YY, Jenner P, Chen SD. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(2):477-493.
251. Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2022 Mar;36(3):261-282.
252. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1048-1056.
253. 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 Nov 15;25(15):2649-53.
254. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Odin P, i sur.; International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson Disease Study Group. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord*. 2023 Jul;38(7):1236-1252.
255. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16:448-458.
256. Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1339-1365.
257. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, Chakrabarty K, Drucker-Colín R, Garcia-Montes JR, i sur. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014 Aug;130(4):472-89.
258. Pagano G, Niccolini F, Politis M. The serotonergic system in Parkinson's patients with dyskinesia: evidence from imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Aug;125(8):1217-1223.

10. Literatura

259. Marconi R, Lefebvre-Caparrós D, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord.* 1994;9:2–12.
260. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol.* 2006;63:205–209.
261. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, i sur. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014 Sep 27;384(9949):1196-205.
262. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, i sur.; LEAP Study Group. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):315-324.
263. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, i sur. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2731-42.
264. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, i sur. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2019 Jan 18;10(1):310.
265. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, i sur. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord.* 2019;34:1174–1183.
266. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63:1756–1760.
267. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1529-38.
268. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, i sur.; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. A prospective, controlled study of non-motor effects of

10. Literatura

- subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jul;91(7):687-694.
269. Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, i sur. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*. 2021 Jul 19;97(3):e254-e262.
270. Kleiner-Fisman G, Lozano A, Moro E, Poon YY, Lang AE. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2010; 25(10): 1496–1498.
271. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, i sur. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 1837.
272. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, i sur. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1738-45.
273. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P i sur. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23:2129–2170.
274. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, i sur. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):629-35.
275. Li K, Li SH, Su W, Chen HB. Diagnostic accuracy of REM sleep behaviour disorder screening questionnaire: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017 Jun;38(6):1039-1046.
276. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004 Nov;19(11):1306-12.
277. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, i sur. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.

10. Literatura

278. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961; 4 (6): 561–71.
279. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988; 56 (6): 893–897.
280. Chatelain P, Sharma H, Drukker L, Papageorgiou AT, Noble JA. Evaluation of Gaze Tracking Calibration for Longitudinal Biomedical Imaging Studies. *IEEE Trans Cybern*. 2020 Jan;50(1):153-163.
281. Frei K. Abnormalities of smooth pursuit in Parkinson's disease: A systematic review. *Clin Park Relat Disord*. 2020 Dec 17;4:100085.
282. Bares M, Brázdil M, Kanovský P, Jurák P, Daniel P, Kukleta M, i sur. The effect of apomorphine administration on smooth pursuit ocular movements in early Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Jan;9(3):139-44.
283. Rottach KG, Zivotofsky AZ, Das VE, Averbuch-Heller L, Discenna AO, Poonyathalang A, i sur. Comparison of horizontal, vertical and diagonal smooth pursuit eye movements in normal human subjects. *Vision Res*. 1996 Jul;36(14):2189-95.
284. Shaikh AG, Ghasia FF. Saccades in Parkinson's disease: Hypometric, slow, and maladaptive. *Prog Brain Res*. 2019;249:81-94.
285. Tsitsi P, Benfatto MN, Seimyr GÖ, Larsson O, Svenningsson P, Markaki I. Fixation Duration and Pupil Size as Diagnostic Tools in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):865-875.
286. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. *J Ophthalmol*. 2014;2014:658243.
287. Zhou X, Guo J, Sun Q, Xu Q, Pan H, Yu R, i sur. Factors Associated With Dyskinesia in Parkinson's Disease in Mainland China. *Front Neurol*. 2019 May 15;10:477.
288. Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Rodriguez-Violante M, Corvol JC, Taba P, i sur. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Mar 11;4(4):536-544.

10. Literatura

289. Baloh RW, Yee RD, Honrubia V, Jacobson K. A comparison of the dynamics of horizontal and vertical smooth pursuit in normal human subjects. *Aviat Space Environ Med.* 1988 Feb;59(2):121-4.
290. Mcilreavy L, Freeman TCA, Erichsen JT. Two-Dimensional Analysis of Smooth Pursuit Eye Movements Reveals Quantitative Deficits in Precision and Accuracy. *Transl Vis Sci Technol.* 2019 Sep 11;8(5):7.
291. Ingster-Moati I, Vaivre-Douret L, Bui Quoc E, Albuisson E, Dufier JL, Golse B. Vertical and horizontal smooth pursuit eye movements in children: a neuro-developmental study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009 Jul;13(4):362-6.
292. Sieger T, Bonnet C, Serranová T, Wild J, Novák D, Růžicka F, i sur. Basal ganglia neuronal activity during scanning eye movements in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013 Nov 6;8(11):e78581.
293. Fukushima J, Akao T, Shichinohe N, Kurkin S, Kaneko CR, Fukushima K. Neuronal activity in the caudal frontal eye fields of monkeys during memory-based smooth pursuit eye movements: comparison with the supplementary eye fields. *Cereb Cortex.* 2011 Aug;21(8):1910-24.
294. Dorr M, Martinetz T, Gegenfurtner KR, Barth E. Variability of eye movements when viewing dynamic natural scenes. *J Vis.* 2010 Aug 26;10(10):28.
295. Linder J, Wenngren BI, Stenlund H, Forsgren L. Impaired oculomotor function in a community-based patient population with newly diagnosed idiopathic parkinsonism. *J Neurol.* 2012 Jun;259(6):1206-14.
296. Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, David Marsden C, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord.* 2008 May 15;23(7):977-984.
297. Bonnet C, Ruzs J, Megrelishvili M, Sieger T, Matoušková O, Okujava M, i sur. Eye movements in ephedrone-induced parkinsonism. *PLoS One.* 2014 Aug 12;9(8):e104784.
298. Van Renswoude DR, Johnson SP, Raijmakers ME, Visser I. Do infants have the horizontal bias? *Infant Behav Dev.* 2016 Aug;44:38-48.

10. Literatura

299. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain* 1983; 106(Pt 3):571–87. [10.1093/brain/106.3.571](https://doi.org/10.1093/brain/106.3.571).
300. Waterston JA, Barnes GR, Greal MA, Collins S. Abnormalities of smooth eye and head movement control in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1996 Jun;39(6):749-60.
301. Wu CC, Cao B, Dali V, Gagliardi C, Barthelemy OJ, Salazar RD, i sur. Eye movement control during visual pursuit in Parkinson's disease. *PeerJ*. 2018 Aug 22;6:e5442.
302. Li J, Li Y, Chu X, Jiang M, Wu T, Chen X. Reduced maximal range of ocular movements and its response to acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2024 Mar 20;16:1368539.
303. Hoogland J, Post B, de Bie RMA. Overall and Disease Related Mortality in Parkinson's Disease - a Longitudinal Cohort Study. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(4):767-774.
304. Liu K, Ou R, Wei Q, Cao B, Chen Y, Song W, Wu Y, Shang H. Pisa Syndrome in Chinese Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019 Jun 20;10:651.
305. Frequin HL, Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, i sur.; LEAP Study Group. Long-Term Follow-Up of the LEAP Study: Early Versus Delayed Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2024 Jun;39(6):975-982.
306. Kadastik-Eerme L, Taba N, Asser T, Taba P. Factors associated with motor complications in Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017 Sep 25;7(10):e00837.
307. Shen T, Yue Y, Ba F, He T, Tang X, Hu X, i sur. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 Dec 21;8(1):174.
308. Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Arredondo-Blanco K, Salinas-Barboza K, Isais-Millán S, Rodríguez-Violante M. Falls in persons with Parkinson's disease: Do non-motor symptoms matter as much as motor symptoms? *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Nov;77(11):761-767.
309. Gruber MT, Witte OW, Grosskreutz J, Prell T. Association between malnutrition, clinical parameters and health-related quality of life in elderly hospitalized patients with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 May 4;15(5):e0232764.

10. Literatura

310. Madhusudhan DK, Sisniega D., Ferree A, Weinberg J, Saint-Hilaire M, Ellias S, i sur. Sleep disturbance in parkinson's disease varies with age of onset and family history. *Advances in Parkinson's Disease*. 2016; 05(04), 103-117.
311. Gaare JJ, Brügger K, Nido GS, Tzoulis C. DNA Methylation Age Acceleration Is Not Associated with Age of Onset in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2023 Nov;38(11):2064-2071.
312. Carey G, Viard R, Lopes R, Kuchcinski G, Defebvre L, Leentjens AFG, i sur. Anxiety in Parkinson's Disease Is Associated with Changes in Brain Structural Connectivity. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(6):989-998.
313. Lazarus M, Chen JF, Urade Y, Huang ZL. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct;23(5):780-5.
314. Wen M, Dong Z, Zhang L, Li B, Zhang Y, Li K. Depression and Cognitive Impairment: Current Understanding of Its Neurobiology and Diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Nov 29;18:2783-2794.
315. Tokushige SI, Matsumoto H, Matsuda SI, Inomata-Terada S, Kotsuki N, Hamada M, i sur. Early detection of cognitive decline in Alzheimer's disease using eye tracking. *Front Aging Neurosci*. 2023 Mar 21;15:1123456.
316. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, i sur. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):710-6.
317. Tang Y, Ge J, Liu F, Wu P, Guo S, Liu Z, Wang Y, i sur. Cerebral Metabolic Differences Associated with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2016 Apr 11;11(4):e0152716.
318. Jung I, Kim JS. Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *J Mov Disord*. 2019 Jan;12(1):1-13.
319. Pavelka L, Rauschenberger A, Landoulsi Z, Pachchek S, Marques T, Gomes CPC, i sur.; NCER-PD Consortium. Body-First Subtype of Parkinson's Disease with Probable REM-Sleep Behavior Disorder Is Associated with Non-Motor Dominant Phenotype. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(8):2561-2573.

10. Literatura

320. Dorsey ER, De Miranda BR, Horsager J, Borghammer P. The Body, the Brain, the Environment, and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(3):363-381.

11. Životopis

11. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Zvonimir Popović

Datum i mjesto rođenja: 29. lipnja 1987. godine, Osijek, Hrvatska

Kućna adresa: Vatrogasna 123, Osijek

Adresa radnog mjesta: Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Osijek; Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, J. Huttlera 4, Osijek

e-mail: zvonepop@gmail.com

Mobitel: 091/577-4092

Obrazovanje

Specijalizacija iz područja neurologije (2015. - 2020.g.)

Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku

(2015. - danas).

Integrirani sveučilišni studij za doktora medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku (2006. - 2012.)

Dodatno obrazovanje

Stručna praksa u Neurologische Zentrum Rosenhugel, Krankenhaus Hietzing, Beč, Austrija, (2012.)

Stručna praksa u National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, Ujedinjeno kraljevstvo (2010.)

Radno iskustvo

Suradničko zvanje asistenta na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinski fakultet Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku (2019. - danas)

Specijalist neurologije, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek (2020. – danas)

Naslovno suradničko zvanje asistenta na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinski fakultet Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku (2015. - 2019.)

Specijalizant neurologije, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek (2015. – 2020.)

Liječnik u timu HMP, Hitna medicinska pomoć Osječko-baranjske županije (2014.-2014.)

Pripravnički staž, Klinički bolnički centar Osijek (2012. - 2013.)

Publikacije

Udžbenici

1. Hećimović H., Popović Z., Gilliam F. (2021) Suicidality in Epilepsy: Does It Share Common Pathogenic Mechanisms with Epilepsy?. In: . Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2021_220
2. Jančuljak D, Popović Z. (2024) Spolne posebitosti migrene i opterećenje života u žena s migrenom. In: Mentalno zdravlje žena 2.dio. Degmečić D, ur. Medicinska naklada, Zagreb, 2024; 346-357.

Publikacije objavljene u znanstvenim časopisima indeksiranim u Current Contents/Social Sciences Citation Index/Index Medicus/

1. Tomic S, Pekic V, Popijac Z, Pucic T, Vinkovic MP, Kuric TG, Popovic Z. Hyperhomocysteinemia influenced malnutrition in Parkinson's disease patients. Neurol Sci. 2018 Jun 30; 39(10):1691-1695.
2. Zibar L, Popović Z, Raguž Lučić N, Orlić Karbić V. Stavovi o transplantaciji i doniranju organa u maturanata osječke Matematičke gimnazije. Acta Medica Croatica. 2011; 52;Suppl 3:63-5.
3. Škerk V, Pintarić H, Delić-Brkljačić D, Popović Z, Hećimović H. Orthostatic intolerance: postural orthostatic tachycardia syndrome with overlapping vasovagal syncope. Acta Clinica Croatica. 2012 Mar; 51(1):93-5.
4. Pirić M, Šojat D, Mišković V, Šapina M, Popović Z, Bačun T. Glycaemia, renal function and body mass in men and women with type 2 diabetes. Med Glas (Zenica) 2020; 17(2).
5. Tomic S, Kuric TG, Popovic Z, Zubonja TM. Fatigue is related to depression in idiopathic dystonia. Neurol Sci. 2021 May 20.
6. Tomic S, Kuric I, Kuric TG, Popovic Z, Kragujevic J, Zubonja TM, Rajkovaca I, Matosa S. The severity of motor symptoms is a risk factor for seborrheic dermatitis in Parkinson's disease patients. Movement Disorders 2021 Sep 1 (Vol. 36, pp. S440-S441).
7. Castaldo M, Waliszewska-Prośół M, Koutsokera M, Robotti M, Straburzyński M, Apostolakopoulou L, Capizzi M, Çibuku O, Ambat FDF, Frattale I, Gadzhieva Z, Gallo E, Gryglas-Dworak A, Halili G, Jusupova A, Koperskaya Y, Leheste AR, Manzo ML, Marcinnò A, Marino A, Mikulenk P, Ong BE, Polat B, Popovic Z, Rivera-Mancilla E, Roceanu AM, Rollo E, Romozzi M, Ruscitto C, Scotto di Clemente F, Strauss S, Taranta

11. Životopis

- V, Terhart M, Tychenko I, Vigneri S, Misiak B, Martelletti P, Raggi A; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache onset after vaccination against SARS-CoV-2: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2022 Mar 31;23(1):41.
8. Gilman Kurić T, Popović Z, Tomić S, Kragujević J, Mirošević Zubonja T, Pučić T i sur. Psychiatric Symptoms in Women with Focal Cervical Dystonia - Exploring New Pathophysiological Pathways. *Archives of Psychiatry Research*. 2023;59(1):21-28.
9. Jančuljak D, Popović Z. Novel approaches in drug treatment of migraines. *Acta clinica Croatica*. Supplement 62 (2023), 4; 40-44.
10. Tomic S, Zjalic M, Popovic Z, Krivdic Dupan Z, Heffer M, Snajder Mujkic D, Mandic D, Guljas S, Petrovic IN. Case report: Rapid-onset parkinsonism after a hornet sting. *Front. Neurol*. 2024; 15:1365199.
11. Rajkovaca Latic I, Popovic Z, Mijatovic K, Sahinovic I, Pekic V, Vucic D, Cosic V, Miskic B, Tomic S. Association of intestinal inflammation and permeability markers with clinical manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Mar 27;123:106948.
12. Šitum I, Hrvoić L, Mamić G, Džaja N, Popović Z, Karković N, et al. Efficacy and Safety of High PEEP NIV in COVID-19 Patients. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2024;18:e97.
13. Gilman Kuric T, Popovic Z, Matosa S, Sadikov A, Groznik V, Georgiev D, Gerbasi A, Kragujevic J, Mirosevic Zubonja T, Krivdic Dupan Z, Guljas S, Kuric I, Juric S, Palic Kramaric R, Tomic S. Memory-Guided Saccades and Non-Motor Symptoms Improve after Botulinum Toxin Therapy in Cervical Dystonia. *J Clin Med*. 2024 Sep 25;13(19):5708.

Publikacije objavljene u znanstvenim časopisima indeksiranim u Neuroscience Citation Indeks/EMBASE/Excerpta Medica

1. Popović Z, Raguž Lučić N, Šafer M, Steiner R, Heffer M. Najvažnija obilježja koronarografskih pacijenata liječenih u Koronarnoj intenzivnoj skrbi Kliničkog bolničkog centra Osijek. *Cardiologia Croatica*. 2013 Jul-Aug; 8:235-41.
2. Hećimović H, Popović Z. Risk factors for suicide in epilepsy patients, *Future Neurology*. 2014 Sep; 9(5):553-561.

11. Životopis

Ostale publikacije

1. Buljan K, Salha T, Czersky Hafner D, Popović Z. Hypovitaminosis D and Myosteatosis of Paraspinal Muscles. Case Reports in Clinical Practice. 2018; 3(4):119-123.
2. Tomic S, Pekic V, Popijac Z, Pucic T, Petek Vinkovic M, Popovic Z, Resan B, Gilman Kuric T. Do Nutrition Habits Influence the Clinical Presentation of Parkinson's Disease? Southeastern European Medical Journal, 2019; 3(2):11-17.
3. Kvolik Pavić A, Butković J, Zubčić V, Popović Z, Leović D. Influence of Nodal Yield in Individual Neck Dissection Levels on the Survival of Patients With Oral and Oropharyngeal Cancer. Southeastern European Medical Journal, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 14-25, Apr. 2020.
4. Šojat D, Pirić M, Klarić M, Šapina M, Popović Z. Levels of LDL-cholesterol, Triglyceride and Urate in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Southeastern European Medical Journal, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 33-40, Apr. 2020.
5. Tomić S, Degmečić D, Gjoni F, Dumenčić I, Milanović S, Gilman Kuric T, Popović Z, Mirošević Zubonja T. Sleep Disorders in Cervical Dystonia, Parkinson's Disease and Depression – What Is the Difference? . Southeastern European Medical Journal [Internet]. 2020;4(2):35-47.
6. Jančuljak D, Popović Z. Migrena i moždani udar. Medicus [Internet]. 2022;31(1 Moždani udar):93-105.

Stručne aktivnosti

1. Predavač na VII. Hrvatskom neurološkom kongresu sa međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 15-18.11.2017.; temapredavanja: „Non-convulsive status epilepticus – cause or the consequence of cardiogenic event?“
2. Predavač na 4. Znanstveno stručnom simpoziju dr. Vladimir Emedi, Vukovar, 09.02.2018.; temapredavanja: “Izazovi postavljanja dijagnoze u hitnoj neurološkoj službi”.
3. Predavač na kongresu Dileme u neurologiji, Poreč, 2.-6.10.2018. god.; temapredavanja “Razlika pojavnosti apatije između kortikalne i supkortikalne demencije“
4. Predavač na Adriatic Neurology Forum, 31.3.-3.4.2022., Pula; temapredavanja „Role of intestinal microbiota in migraine“

11. Životopis

5. Predavač na Hrvatskom neurološkom kongresu, 26.-30.4.2022., Rijeka; tema predavanja „Posttraumatske glavobolje“
6. Predavač na skupu Mislimo o moždanom 5.12.2022.; tema predavanja „Epilepsija kao posljedica moždanog udara“
7. Predavač na 1. zagrebačkoj školi glavobolje, 17.2. 2023., Zagreb; tema predavanja „Izazovi u dijagnostici bolnih oftalmoplegija – prikaz slučaja“
8. Predavač na Forumu neurologa Slavonije i Baranje, 17.-18.3. 2023., Osijek; tema predavanja „Uloga video-EEG monitoringa u dijagnostici epilepsija“
9. Predavač na Hrvatskoj neurološkoj akademiji, 14.-17. 4. 2023., Osijek; tema predavanja „Dijagnostički pristup pacijentu s epilepsijom i PNEN“.
10. Predavač na 8. hrvatskom kongresu Dileme u neurologiji, 10.-13.5. 2023., Bol na Braču; tema predavanja „Atipična trigeminalna neuralgija kao posljedica tumora parotidne žlijezde“
11. Predavač na Poslijediplomskom tečaju Kako uspješno liječiti glavobolje, 17. 5. 2023., Osijek; tema predavanja „Izazovi u dijagnostici bolnih oftalmoplegija – prikaz slučaja“
12. Predavač na simpoziju Neuropatska bol, 3. 6. 2023., Osijek; tema predavanja „Centralna neuropatska bol“
13. Predavač na 5. Nacionalnom kongresu glavobolje i boli, 8.9. 2023., Zagreb; tema predavanja „Bolna neuropatija u Sy Goldenhar“
14. Predavač na kongresu Izazovi u neurologiji, 10.-12. 11. 2023., Osijek; tema predavanja „Autoimmune encephalitis caused by hornet's sting“
15. Predavač na 2. hrvatskom kongresu o poremećajima spavanja u neurologiji, 16. do 18. 5. 2024., Osijek; tema predavanja „Hipnička glavobolja – izazovi i dileme“
16. Predavač na 6. nacionalnom kongresu glavobolje i boli, 6.9. 2024., Osijek; tema predavanja „Nokturnalna glavobolja-prikaz slučaja“

Projekti

1. „Povezanost biometrijskih čimbenika oka s tjelesnom visinom, masom, dobi i spolom u zdrave prezbiopijske populacije“, 2020., voditelj doc. dr. sc. Antonio Kokot, Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet Osijek
2. „Utjecaj međugeneracijske izmjene prehrane na histološke i imunohistokemijske karakteristike jajnika ženskih potomaka Sprague Dawley štakora“, 2021. voditelj doc. dr. sc. Antonio Kokot, Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet Osijek

11. Životopis

3. "Sindrom vaskularne i multiorganske disfunkcije (okluzivni sindrom), periferno i centralno kod glaukoma u štakora. BPC 157 terapija", 2022. voditelj doc. dr. sc. Antonio Kokot, Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet Osijek
4. Utjecaj primjene 13-cis retinoične kiseline i visokomasne prehrane na modulaciju crijevnog mikrobioma u Lewis štakora“, 2023., voditelj izv.prof.dr.sc. Anđela Grgić, Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet Osijek

Članstvo u znanstvenim i stručnim društvima

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko neurološko društvo

Hrvatski liječnički zbor

European Academy of Neurology

International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)

Članstvo u odborima

Član EAN panela za demenciju i kognitivne poremećaje (2020-danas)

Član Upravnog odbora Sekcije mladih neurologa Hrvatskog neurološkog društva (2022-danas)

Članstvo u udrugama

Potpredsjednik Udruge bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti „Buđenje“ sa sjedištem u Osijeku

Član Udruge Cerebrovaskularnih bolesnika Osječko-baranjske županije „Cerebro“ sa sjedištem u Osijeku

Nagrade

Rektorova nagrada za najboljeg studenta medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, 2012.