

# Utjecaj dominantne hemisfere na kliničku prezentaciju Parkinsonove bolesti

---

Popadić, Ilse

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:345455>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Ilse Popadić**

**UTJECAJ DOMINANTNE HEMISFERE  
NA KLINIČKU PREZENTACIJU  
PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Ilse Popadić**

**UTJECAJ DOMINANTNE HEMISFERE**  
**NA KLINIČKU PREZENTACIJU**  
**PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Klinici za Neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med., specijalist neurologije

Rad ima 25 listova, 4 tablice.

## **ZAHVALE**

*Od srca zahvaljujem svojoj mami koja me podupirala sve ove godine i vjerovala u mene tijekom cijelog mog obrazovanja. Te najveće zahvale mojoj Patriciji i Mateju bez kojih izrada ovoga rada ne bi bila moguća.*

*Velika zahvala mojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med. koja je svojim savjetima, strpljenjem i podrškom pomogla u izradi ovog diplomskog rada.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD.....	1
1.1. Patofiziologija.....	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Etiologija.....	3
1.4. Klinička slika.....	4
1.4.1. Motorički simptomi.....	4
1.4.2. Nemotorički simptomi.....	6
1.5. Dijagnostički postupci.....	7
1.5.1. Slikovni markeri.....	7
1.6. Liječenje.....	8
1.7. Lateralizacija moždanih hemisfera u PB.....	9
2. CILJEVI.....	11
3. ISPITANICI I METODE.....	12
3.1. Ustroj studije.....	12
3.2. Ispitanici.....	12
3.3. Metode.....	12
3.4. Statističke metode.....	13
4. REZULTATI.....	14
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK.....	20
7. SAŽETAK.....	21
8. SUMMARY.....	22
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS.....	25

## POPIS KRATICA

aSyn – alfa sinuklein (*prema engl. alpha-synuclein*)

DBS – duboka mozgovna stimulacija (*prema engl. Deep brain stimulation*)

DPB – desno Parkinsonova bolest

LPB – lijevo Parkinsonova bolest

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

NMS quest – Upitnik o nemotoričkim simptomima (*prema engl. Non-Motor Symptoms Questionnaire*)

PB – Parkinsonova bolest

SCOPA-AUT – Ljestvice za ishode kod Parkinsonove bolesti – autonomna disfunkcija (*prema engl. Scales for outcomes in Parkinson's disease – autonomic dysfunction*)

SNpc – kompaktni dio crne tvari (*prema lat. substantia nigra pars compacta*)

UPDRS – Jedinствena skala procjenu Parkinsonove bolesti (*prema engl. Unified Parkinson's disease rating scale*)

VA/VL – ventranteriorna / ventrolateralna



## 1. UVOD

Parkinsonizam je naziv za skup kliničkih simptoma koji se javljaju u sklopu hipokinetičkih poremećaja pokreta karakteriziranih simptomima bradikinezije, rigora, statičkog tremora te gubitka postularnih refleksa. Razlikujemo primarni idiopatski parkinsonizam, koji obuhvaća sporadičnu i nasljednu Parkinsonovu bolest; sekundarni parkinsonizam, koji je rezultat upotrebe lijekova, vaskularnih oštećenja, toksina, endokrinoloških i metaboličkih poremećaja; i atipični parkinsonizam (1). Kod nekih neurodegenerativnih bolesti, kao što su Willsonova i Huntingotonova bolest, također se mogu javiti parkinsonizmi (1). Parkinsonova bolest (PB) kronična je progresivna neurodegenerativna bolest. Druga je po učestalosti, odmah iza Alzeheimerove, i od nje danas boluje oko deset milijuna ljudi, a pretpostavlja se da će se taj broj u narednih dvadeset godina udvostručiti (2). PB karakterizirana je degeneracijom dopaminergičkih neurona u kompaktnom dijelu crne tvari (prema lat. *substantia nigra pars compacta* – SNpc) i širokom prisutnošću Lewyjevih tijela s nakupinama unutarstaničkog proteina alfa sinukleina (aSyn) (3). Nedostatak dopamina u bazalnim ganglijima, uzrokovan propadanjem dopaminergičkih neurona za barem 60%, dovodi do pojave prvih motoričkih simptoma PB. Među njima najčešći su bradikinezija, tremor, rigidnost i posturalna nestabilnost. Osim motoričkih, u sklopu PB javljaju se i brojni nemotorički simptomi koji mogu prethoditi motoričkima za više od desetljeća. Najčešći su nemotorički simptomi depresija, anksioznost, poremećaji spavanja te probavni i urinarni simptomi. Današnja dijagnoza PB primarno se temelji na kliničkoj slici što dovodi do relativno kasnoga otkrića PB. Glavni način liječenja PB je simptomatska farmakološka terapija, međutim, ovaj oblik terapije ima velika ograničenja u uznapredovalom stadiju bolesti (3, 4).

### 1.1. Patofiziologija

Nastanak PB posljedica je degeneracije dopaminergičkih neurona unutar struktura bazalnih ganglija. Bazalne ganglije čine nakupine jezgara smještene u veliki mozak (prema lat. *telencephalonu*), međumozak (prema lat. *diencephalonu*) i srednji mozak (prema lat. *mesencephalonu*). Glavni su motorički bazalni gangliji prugasto tijelo (prema lat. *corpus striatum*), koji se sastoji od *nucleusa caudatusa* i *putamena*, i *globusa pallidusa*, koji se sastoji od vanjskog i unutarnjeg segmenta. Manje su sastavnice bazalnih ganglija crna tvar (prema lat. *substantia nigra*) i subtalamička jezgra (prema lat. *subthalamic nucleus*). *Substantia nigra* sastoji se od *pars reticulatae* i *pars compacte*. Ulazne sastavnice bazalnih ganglija obuhvaćaju *nucleus caudatus*, *putamen* i ambigoidne jezgre (prema lat. *nucleus ambiguus*), a izlazne sastavnice unutarnji segment *globusa pallidusa* i *substantia nigra pars*

*reticularis*. Vanjski segment *globosa pallidusa* i SNpc djeluju kao modulacijske sastavnice bazalnih ganglija. Postoje dva puta modulacije motoričkih pokreta: izravni i neizravni. Izravni put čine ekscitacijski glutaminički neuroni moždane kore koji dolaze do srednje velikih trnastih neurona *corpura striatuma*. Oni potom odašilju GABA-ergičke inhibicijske signale prema unutarnjem segmentu *globosa pallidusa* koji odašilje inhibicijske glutaminičke signale prema VA/VL jezgrama talamusa. Kod započinjanja pokreta, inhibicijski se signali šalju iz *corpura striatuma* te dolazi do disinhibicije VA/VL jezgara talamusa koje tada šalju ekscitacijske signale prema motoričkom korteksu. U neizravnom putu, ekscitacijski podražaji iz moždane kore putuju do subtalamičke jezgre talamusa koja potom odašilje ekscitacijske signale prema unutarnjem segmentu *globosa pallidusa* i na taj se način pojačava njegov inhibicijski učinak na VA/VL jezgre talamusa što rezultira inhibicijom pokreta. Oba su puta modulirana pomoću dopamina koji se luči u SNpc. Razlikuju se dvije vrste receptora za dopamin na *corpura striatumu*: D1 i D2 receptori. D1 receptori šalju ekscitacijske impulse i uključeni su u izravni put. Djeluju na način da potenciraju inhibicijski učinak *corpura striatuma* na *globus pallidus* i tako omogućuju lakše izvođenje pokreta. D2 receptori šalju inhibicijske impulse i nalaze se na djelovima *corpura striatuma* koji prenosi signale u vanjski segment *globosa pallidusa* te se na taj način gubi tonička inhibicija na subtalamičku jezgru koja šalje ekscitacijske impulse u unutrašnji segment *globosa pallidusa*.

Kod PB, kao što je ranije spomenuto, dolazi do propadanja dopaminergičkih neurona SNpc, a to uzrokuje gubitak ekscitacijskog učinka na izravni put kroz D1 receptore. Samim time pojačan je inhibicijski učinak na VA/VL jezgre talamusa, a posljedica toga je gubitak mimike te otežano započinjanje pokreta. Također, dolazi i do gubitka inhibicijskog učinka na D2 receptore i na neizravni put što za posljedicu ima otežano zaustavljanje pokreta kada su jednom počeli (1, 5).

Osim propadanja dopaminergičkih neurona u SNpc, za PB karakteristično je i nakupljanje aSyn-a i prisutnost Lewyjevih tjelešaca u neuronima. Iako se najveći dio promjena u PB događa u bazalnim ganglijima, zahvaćene su i druge moždane strukture te dolazi i do smanjenja moždanog volumena. Braak i kolege predložili su da, unutar središnjeg živčanog sustava, PB počinje kao sinukleinopatija u nedopaminergičkim strukturama donjeg dijela moždanog debla i u olfaktornom bulbusu. Pretpostavlja se da sinukleinopatija moždanog debla napreduje rostralno i zahvaća *supstantiu nigru* i uzrokuje motoričke simptome u trećem stadiju bolesti. Nova istraživanja ukazuju da je enterički živčani sustav moguće početno mjesto patoloških promjena. Prema ovoj teoriji, nepoznati patogeni organizam u gastrointestinalnom sustavu mogao bi biti odgovoran za početak razvoja sporodične

Parkinsonove bolesti. No, kako se u ranom stadiju bolesti javlja zahvaćanost olfaktornog puta, razvila se dvojna teorija koja tvrdi da sporodična PB počinje u neuronima nosne šupljine i neuronima enteričkog sustava. Hipoteza navodi da se patologija s ovih mjesta širi dalje putem traktusa olfaktoriusa i vagusa prema i unutar SŽS. U prilog ovoj teoriji ide i činjenica da je smanjen rizik za razvoj PB kod ljudi koji su podvrgnuti trunkalnoj vagotomiji.

Također, hipoteza navodi i da se patologija ne širi putem leđne moždine, nego da je ona zahvaćena nakon SŽS (6). Po Braaku, prvi je stadij zahvaćenosti olfaktornog trakta i produžene moždine (dorzalne motoričke jezgre vagusa). Drugi je stadij zahvaćenosti jezgara ponsa. Stadij tri je stadij zahvaćenost *substantije nigre* i amigdale. Četvrti je stadij zahvaćenost viših struktura talamusa i mezokorteksa. Stadiji pet i šest povezani su zahvaćenošću struktura korteksa (5, 7). Prema ovoj teoriji možemo pratiti simptome koji se pojavljuju čak i dva desetljeća prije pojave samih motoričkih simptoma PB. Prvo se javljaju simptomi gastrointestinalnoga trakta kao što je zatvor, a javljaju se i simptomi zahvaćenosti olfaktornoga trakta u vidu anosmija i hiposmija. Tijekom trećeg i četvrtog stadija dolazi do pojave motoričkih simptoma PB. Stadiji pet i šest povezani su s razvojem demencije (8).

## 1.2. Epidemiologija

PB jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti koja se pojavljuje u svim etičkim skupinama, a nešto je češća među bjelačkom populacijom. Također, učestalija je kod muškaraca nego kod žena. Prevalencija PB iznosi 1 – 2 % za pacijente starosti 65 godina, te raste s godinama. Pojava PB prije 40. godine rijetka je i povezana je s lošijim ishodom bolesti te s nasljednim oblikom PB koji se javlja kod 5 – 10 % bolesnika (9).

## 1.3. Etiologija

Etiologija PB još uvijek nije u potpunosti poznata, no najzastupljenija teorija njezinog nastanka je multifaktorijalna prema kojoj se smatra da PB nastaje kao rezultat kombiniranih učinaka okolišnih i genetskih čimbenika. Među okolišnim čimbenicima ističu se upotreba pesticida kao što su parakvan i rotenon, život u ruralnoj sredini te ozljede glave. Pokazalo se da povećanjem broja ozljeda glave raste i rizik za pojavu PB. Također, izloženost toksinu MPTP-u izaziva ubranu smrt neurona u SNpc i pojavu simptoma PB što je najvjerojatnije posljedica inhibicije mitohondrijske aktivnosti. Osim čimbenika koji utječu na nastanak PB, postoje i oni koji su povezani sa smanjenjem rizika za njezin razvoj, a među njima ističemo upotrebu kofeina, tjelovježbu i dijetu bogata vlaknima (4). Kada su u pitanju genetski čimbenici, poznato je da mutacije kod više od 20 gena mogu potencirati nastanak PB (10).

Jedne od najučestalijih su mutacije *SNCA* sa lokusima *PARK1* i *PARK4* na 4. kromosomu čije je nasljeđivanje AD. Oba gena, *PARK1* i *PARK 4*, uključena su u funkciju mitohondrija, degeneraciju lizosoma i mitofagiju. Otkriće ovih mutacija pomoglo je u otkrivanju aSyn-a – jedne od glavnih komponenti Lewyjewih tjelešaca. Druga je značajna mutacija za gen *LRRK2* na lokusu *PARK8* koji se nalazi na 12. kromosomu. Ona se nasljeđuje AD, ali ima nepotpunu penetraciju i prisutna je kod 1 – 2% pacijenata s PB. *LRRK2* kodira leucin bogatu ponavljajuću kinazu 2 koja ima i kinaza i GTP domenu. Ta kinaza ima ulogu u autofagiji, mitohondrijskoj funkciji i održavanju stabilnosti mikrotubula. Kod osoba s ovom mutacijom povećana je ekspresija kinaze, što je otvorilo mogućnost istraživanja inhibitora kinaze kao mogućeg lijeka za bolesnike s ovim oblikom nasljedne PB. Mutacija gena *DJ-1* također ima ulogu u nastanku PB, a njegovi produkti u antioksidativnom mehanizmu imaju ulogu stimulacije glutation sintetaze i regulacije transkripcijskog faktora *NRF2* (4). Ostale mutacije mogu se nasljeđivati AD ili AR te dovode do poremećaja staničnog metabolizma. Glavna je pretpostavka da interakcijom okolišnih i gentskih čimbenika dolazi do poremećaja funkcije mitohondrija što rezultira stvaranjem slobodnih radikala i nastankom oksidativnog stresa s posljedičnom neurodegeneracijom (5). Kako je *substantia nigra* dio mozga izrazito bogat željezom, a to čini dobru predispoziciju za nastanak slobodnih radikala, pretpostavlja se da je to uzrok propadanja neurona u njemu. Istraživanje provedeno na monozigotnim i dizigotnim blizancima ukazalo je na velik utjecaj okolišnih i bihevioralnih čimbenika te je utvrđena veća incidencija kod monozigotnih blizanaca. Kod njih je i postotak nasljedne podudarnosti PB bio 30% (4).

#### 1.4. Klinička slika

Simptome PB možemo podijeliti u četiri glavne kategorije: motorički simptomi, kognitivne promjene, promjene ponašanja/neuropsihološke promjene i simptomi povezani s poremećajem rada autonomnog živčanog sustava (9). Prvi simptomi PB mogu se javiti i do dvadeset godina prije pojave motoričkih simptoma i uključuju poremećaje njuha, probavnog sustava te poremećaje spavanja.

##### 1.4.1. Motorički simptomi

Glavni se motorički simptomi PB nalaze iza akronima TRAP (T – tremor, R – rigidnost, A – akinezija (bradikinezija), P – posturalna nestabilnost). Tremor, koji je prisutan kod oko 70 % bolesnika s PB, statički je s frekvencijom 4 – 6 Hz i karakterizira ga pojačavanje pri emocionalnom stresu te poboljšanje pri izvođenju kretnji. Najprije se pojavljuje na jednoj

strani tijela, najčešće distalnim dijelovima jedne ruke ili noge, a napredovanjem bolesti širi se i na suprotnu stranu. Tremor, također, može zahvatiti i područje usnica, brade i čela. Ponekad su prisutne i naizmjenične kretnje fleksije i ekstenzije. Za razliku od esencijalnog tremora, statički rijetko kad započinje u području glave, vrata i glasa što je važno zbog diferencijalne dijagnoze.

Rigidnost je povišeni tonus mišićne mase u proksimalnim i distalnim mišićima koji se očituje povećanim otporom pri kretanju. Poremećaj tonusa odgovoran je za semifleksijsko držanje trupa s nogama savijenim u koljenima i rukama u laktovima. Ako je uz rigidnost prisutan i tremor, onda je karakteristična pojava fenomena prelaženja preko zupčanika. Rigidnost može biti povezana i s boli u ramenu koja se često pogrešno dijagnosticira kao artritis ili ozljeda rotatorne manšete.

Bradikinezija i hipokinezija karakterizirane su usporenim i osiromašenim kretanjima, odgođenim započinjanjem pokreta, smanjenjem amplitude voljne mišićne mase, brzim zamaranjem tijekom izvođenja ponavljajućih pokreta s redukcijom automatskih kretnji, nepomičnošću mišićne mase lica (hipomimija) nerijetko uz otvorena usta u razvijenom stadiju bolesti, oslabljenom spretnošću u vršenju finih motornih radnji, kratkim koracima koji uzrokuju povlačenje nogu po podlozi, glasom smanjenog volumena (hipofonija) te mikrografijom pri pisanju. Posturalna nestabilnost nastaje kao posljedica oštećenja automatskih refleksnih mehanizama koji normalno održavaju uspravni položaj i štite od padova tijekom promjene položaja. Ona postaje izražena u kasnijim stadijima bolesti, obično nakon 10 godina, te je simptom koji najlošije reagira na terapiju dopaminom. Zbog posturalne nestabilnosti bolesnici imaju povećani rizik od padanja i ozljeda.

Osim glavnih motoričkih simptoma, od kojih barem dva ili tri nalazimo kod svakog pacijenta, postoje i drugi motorički simptomi od kojih se mogu izdvojiti motorni blokovi koji označavaju kratke periode u kojima bolesnici imaju osjećaj blokiranosti i nemogućnosti izvršenja radnje, diskinezija koja predstavlja nevoljne pokrete koji najčešće zahvaćaju šaku ili stopalo, promjene skeletne mišićne mase u obliku kifoskolioze, deformiteti stopala koji se prezentiraju kao bolni fleksijski spazmi stopala te deformiteti šake u obliku ulnarne devijacije šake. Kod bolesnika se još javlja i sijaloreja koja nastaje kao posljedica usporenosti akta gutanja što dovodi do nakupljanja slina u ustima koja se, kao rezultat toga, cijedi niz usni kut (2, 8, 9).

### 1.4.2. Nemotorički simptomi

Nemotorički simptomi PB uključuju kognitivne promjene, biheviorialne i neuropsihijatrijske promjene, promjene autonomnog živčanog sustava te poremećaje sustava osjetila i spavanja. Mogu se javiti godinama prije pojave motoričkih simptoma i same dijagnoze PB te danas predstavljaju jedan od najvećih izazova u liječenju PB i održavanju kvalitete života bolesnika. Razlog tome je širok spektar simptoma te njihov znatno lošiji odgovor na terapiju od motoričkih simptoma. Među kognitivnim promjenama koje se javljaju kod PB, najčešće su demencija te problemi s donošenjem odluka, pamćenjem i vizualnom percepcijom. Demencija je prisutna kod čak 60% bolesnika i obično se javlja u kasnijim stadijima te je nešto češća među bolesnicima s obiteljskom anamnezom PB. Od neuropsihijatrijskih promjena uočene su psihoze i halucinacije od kojih su najčešće one vizualne. Kod trećine bolesnika javlja se anksioznost, a uz nju još mogu biti prisutne i apatija i depresija. Kod gotovo 98% slučajeva zabilježeni su poremećaji spavanja, a obično su u pitanju često buđenje i hodanje tijekom noći te poremećaji tijekom REM faze sna. Zbog poremećaja spavanja, bolesnici mogu imati napadaje iznenadnog spavanja tijekom dana i probleme s koncentracijom. Najčešći su znakovi disfunkcije autonomnog sustava s kojima se susrećemo kod PB ortostatska hipotenzija, konstipacija, urinarna disfunkcija, disfagija, fekalna inkontinencija te seksualna disfunkcija. Rizik od disfunkcije proporcionalan je dobi, težini bolesti i dozama dopaminergičkih lijekova. Jedan od prvih znakova PB može biti konstipacija koju se kontrolira dijetom bogatom vlaknima i konzumiranjem dovoljne količine tekućine. Poteškoće s mokrenjem koje se mogu pojaviti uključuju polakisuriju, nokturiju i urgentnu inkontinenciju. Literatura sugerira da su urinarni problemi sa skladištenjem češći od poteškoća pražnjenja. Iz patofiziološke perspektive, gubitak dopamina igra ključnu ulogu u patogenezi s obzirom na to da dopaminski receptori imaju inhibitornu i olakšavajuću ulogu u višim moždanim centrima. Jedan je ishod poremećena kontrola detruzora. Kod oboljelih od PB nalazimo povećani rizik za razvoj melanoma i drugih kožnih novotvorina. Do danas još postoje rasprave o tome je li uzrok tih novotvorina liječenje ili sama bolest, no više dokaza ide u prilog samoj bolesti kao uzroku. Ostale kožne promjene uključuju seboroični dermatitis, pretjerano masnu kožu i autonomnu denervaciju kože koja je primijećena već u ranijim stadijima bolesti. Poremećaji senzornog sustava, među kojima su najčešći poremećaji olfaktornog sustava prisutni kod više od 90% pacijenata, idu u prilog Braakovoj hipotezi nastanka PB. Poremećaji vidnoga sustava prezentiraju se u obliku diplopija, zamagljenoga vida i poremećaja raspoznavanja boja. Procjenjuje se da se kod oko 2/3 bolesnika s PB javljaja bol povezana s abnormalnom obradom nociceptivnih informacija, a obično se javljaju bolni osjećaji u vidu žarenja, trnaca

ili razdiranja. Često se javljaju i deformacije zglobova i kostura koje se na početku mogu manifestirati kao bol (9).

### 1.5. Dijagnostički postupci

Postavljanje dijagnoze idiopatske Parkinsonove bolesti može biti jednostavno u slučajevima s obiteljskom anamnezom, tipičnim asimetričnim motoričkim znakovima bez atipičnih karakteristika i isključivanjem alternativnih etiologija. Usprkos tome, 10% slučajeva kod kojih se dijagnosticira Parkinsonova bolest imaju alternativu patologije. Uobičajeno su to tremor, koji nije povezan s Parkinsonovom bolešću te poremećaji kao što je esencijalni tremor i različite vrste sekundarnog parkinsonizma.

Glavni je način dijagnosticiranja Parkinsonove bolesti putem kliničke slike. Za dijagnozu je potrebna prisutnost bradikinezije, rigora i tremora u mirovanju, odsutnost atipičnih znakova i prisutnost dva od sljedeća tri znaka: dobar odgovor na levodopu, levodopom inducirani nevoljni pokreti i asimetričan početak simptoma (2, 8). Postoje brojni upitnici koji se danas koriste kako bi se procijenila težina kliničke slike i pratilo stanje kod oboljelih od PB. Najčešće korišten upitnik je ujedinjena ljestvica ocjenjivanja Parkinsonove bolesti društva poremećaja pokreta (MDS-UPDRS) i Hoehn-Yahrova skala (H&Y) (11).

#### 1.5.1. Slikovni markeri

Molekularne slikovne metode daju slike događaja unutar tijela na staničnoj i molekularnoj razini tako što prate kemijske i biološke procese. U PB one mjere funkcije neurona i drugih moždanih tkiva koji koriste neurotransmitere, poput dopamina, te nam ukazuju na njihovu abnormalnu funkciju, ako ona postoji. Danas se koriste dvije molekularne metode snimanja zasnovane na praćenju razine dopamina: Pozitronska emisijska tomografija fluorodopom (prema engl. *Fluorodopa positron emission tomography*) i jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija transportera dopamina (prema engl. *Dopamine transporter single-photon emission computed tomography*). Osim toga, koristi se i transkranijalna sonografija koja pomaže u vizualizaciji mezencefalnih hiperehogenih signala u SNpc. Magnetska rezonanca (prema engl. *Magnetic resonance imaging*), u ranim stadijima PB, pokazuje urednu sliku ili promjene povezane sa starenjem. U kasnijim stadijima bolesti, može se primijetiti atrofija frontalnog i temporalnog režnja te povećana količina željeza u SNpc. Optička koherentna tomografija (prema engl. *Optical coherence tomography*) daje točnu sliku presjeka unutarnje strukture u biološkim tkivima za otkrivanje raznih patologija optičkog živca. Cilj je ovu patologiju uočiti što ranije s obzirom na to da je vid jedan od nemotoričkih

simptoma koji su promijenjeni u ranijim stadijima PB te mogu ranije ukazati na bolest (12, 13).

## 1.6. Liječenje

Liječenje PB zasniva se na farmakološkoj terapiji i na nefarmakološkim metodama koje uključuju vježbanje, edukaciju bolesnika, govorne terapije i brigu o prehrani. Osim ovih pristupa, u uznapredovalim stadijima PB možemo koristiti invazivne metode. Kako je PB primarno bolest manjka dopamina, glavni je cilj liječenja njegova nadoknada te liječenje motoričkih simptoma. Glavni lijek koji se koristi sintetski je dopamin levodopa. Njegovi su nedostaci kratak poluvijek i brza metabolizacija. Upravo se zbog toga primjenjuje u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze od kojih je najpoznatiji karbidopa. Nuspojave levodope na početku karakterizirane su anoreksijom, mučninom, somnolencijom i halucinacijama. Kod bolesnika s tim simptomima potrebno je reducirati dozu lijeka. Dugotrajni su problemi terapije levodopom pojava diskinezija i potreba za sve većim dozama te gubitka učinkovitosti kod određenog dijela pacijenata. Kod 10% bolesnika pojavljuje se povremeno nedjelovanje lijeka, takozvani „*off-on*” periodi. Druga skupina lijekova koja se upotrebljava, često samostalno, kod mlađih bolesnika te onih s manje izraženim simptomima, agonisti su dopamina. U kasnijim stadijima bolesti, oni se upotrebljavaju zajedno s levodopom, posebno zbog stabilizacije stanja tijekom „*off-on*” perioda. Najpoznatiji su agonisti dopamina pramipexol, ropinrol, rotigotin i apomorfin. Slijedeća skupina lijekova inhibitori su monoaminoooksidaze B (MAO-B). Oni inaktiviraju enzime odgovorne za inaktivaciju dopamina. U početnim se stadijima upotrebljavaju samostalno, a u kasnijim zajedno sa levodopom. Nadalje, za liječenje motoričkih simptoma PB koriste se i inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT) koji povećavaju razinu dopamina tako da sprječavaju razgradnju levodope na periferiji inhibirajući enzime odgovorne za njegovu razgradnju. Jedna od rjeđe primjenjivanih skupina lijekova su antikolinergici koji se primjenjuju primarno kod bolesnika koji imaju PB s tremorom kao dominantnim simptomom (2, 8). Neki se nemotorički simptomi PB mogu pojaviti i kao nuspojava njezinog liječenja, a najčešće se liječe antidepresivima i anksioliticima. Za simptome panike i brige najčešće se prepisuju benzodijazepini, a za sijaloreju atropin ili botulinum toksin. Kod teških oblika PB koji ne reagiraju na klasično farmakološko liječenje, može se primijeniti duboka mozgovna stimulacija i doziranje lijekova pomoću pumpi. Duboka mozgovna stimulacija (DBS) neurokirurški je i reverzibilan način stumulacije bazalnih ganglija koji se primjenjuje kod prisutnosti štetnih učinaka farmakološke terapije. Najčešće se primjenjuje obostrano, a



operacijski postupak sastoji se od dvije faze. U prvoj fazi postavljaju se elektrode u mozak, a u drugoj fazi žice uređaja u subkutane tunele, od kranijalnog dijela do infraklavikularnog područja (1, 14). U uznapredovaloj fazi PB može se koristiti metoda liječenja pomoću apomorfinske pumpe koja koristi apomorfín i levodopa-karbidopa intestinalni gel. On se može isporučiti u jejunum preko perkutane gastrojejunostomske cijevi spojene na infuzijsku pumpu koja kontinuirano dozira levodopa gel do mjesta apsorpcije (15). Bolesnike kojima se zbog terapije levodopom javljaju diskinezija ili motoričke fluktuacije mogu se kirurški liječiti presijecanjem *globusa palidusa* ili talamusa (1).

### 1.7. Lateralizacija moždanih hemisfera u PB

Mozak se sastoji od moždane kore, bazalnih ganglija i subkortikalne bijele tvari. Podijeljen je na dvije hemisfere povezane žuljevitim tijelom (*lat.corpusom callosumom*), a svaka od njih dodatno je podijeljena na čeonu, sljepoočnu, tjemeni i zatiljni režanj (2). Svaki režanj pokazuje specijalizaciju za određenu funkciju, a postoji i razlika između funkcije samih hemisfera. Ta se razlika naziva lateralizacija moždanih hemisfera. Dominantna hemisfera, koja je kod većine lijeva, zadužena je za govor jer se u njoj obrađuju informacije između zvuka i značenja govora, dok desna hemisfera ima ulogu u prepoznavanju emotivnog aspekta govora.

Osim toga desna je hemisfera znatno više uključena u percepciju, ažuriranje tekućih radnji, zaustavljanje na ciljnoj poziciji kroz modulaciju mehanizama senzo-motorne stabilizacije kao što su refleksi, te je specijalizirana za precizno dosjećanje i prepoznavanje lica. S druge strane, lijeva je hemisfera visoko specijalizirana za kontrolu vještih radnji, uključujući planiranje i provedbu složenih pokreta, koordinaciju motoričkih radnji i motoričkog učenja te za rješavanje problema i uzročno rezoniranje. Daljnje istraživanje i razumijevanje lateralizacije moglo bi pomoći u otkrivanju razloga zbog kojih se određeni simptomi javljaju kod LPB, a ne kod DPB i obrnuto. Osim lateralizacije, postoji i razlika u tijeku napredovanja bolesti između hemisfera. Tijekom PB, degenerativne promjene napreduju kroz bazalne ganglije i cerebralni korteks što rezultira kortikalnom i subkortikalnom atrofijom. Asimetričnost pojave motoričkih simptoma proizlazi iz asimetričnog obrasca neurodegeneracije u mozgu. Iako napredovanjem PB simptomi zahvaćaju obje strane, klinička asimetrija ostaje vidljiva čak i u uznapredovalim stadijima bolesti (16). Također, uočena je razlika u DNA-metilaciji između lijeve i desne hemisfere, s većom učestalosti metilacije na lijevoj hemisferi, a samim time i povećanom osjetljivošću lijeve hemisfere za razvoj PB (17). Prevladavajući obrazac kortikalne atrofije lijeve hemisfere nije jedinstven za PB, već je opisan u cijelom spektru neurodegenerativnih poremećaja, uključujući i

Alzheimerovu bolest. Smatra se da u ranoj fazi PB kortikalne promjene prvenstveno zahvaćaju lijevu hemisferu. Najčešće se degeneracija lokalizira na lijevu inzulu, lijevi olfaktorni sulkus i u manjoj mjeri na lijevu orbitofrontalnu regiju. Motorička asimetrija kod PB povezana je s asimetričnom nigrostrijatalnom degeneracijom. Istraživanja pokazuju da je lijeva nigrostrijatalna mreža značajno osjetljivija na ranu degeneraciju (16).

## **2. CILJEVI**

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati razliku u prisutnosti nemotoričkih simptoma ovisno o dominantno zahvaćenoj strani
2. Ispitati razliku u težini autonomnih simptoma ovisno o dominantno zahvaćenoj strani
3. Ispitati razliku u težini motoričkih simptoma ovisno o dominantno zahvaćenoj strani

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

#### **3.1. Ustroj studije**

Ovo je istraživanje ustrojeno kao presječno istraživanje

#### **3.2. Ispitanici**

U studiju su uključeni bolesnici s Parkinsonovom bolesti liječeni na klinici za neurologiju KBC Osijek. U istraživanju je sudjelovalo 46 bolesnika u periodu od ožujka 2021. do svibnja 2022. godine. Istraživanje je odobreno od strane lokalnog Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### **3.3. Metode**

Anketni upitnik, izrađen za potrebe ovog istraživanja, služio je za popunjavanje podataka o dobi, spolu, dužini trajanja bolesti i dominantno zahvaćenoj strani tijela. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Za procjenu težine motoričkih i nemotoričkih simptoma korišteni su upitnici Jedinstvena skala za procjenu Parkinsonove bolesti (UPDRS III), Upitnik o nemotoričkim simptomima (NMS quest) i Ljestvice za ishode kod Parkinsonove bolesti - autonomna disfunkcija (SCOPA-AUT). UPDRS III koristi se za procjenu i praćenje težine PB te danas čini zlatni standard među upitnicima korištenima u dijagnozi PB. Sastoji se od 4 skale. Prva skala služi za procjenu mentalnih promjena i promjena ponašanja i raspoloženja. Druga skala zasniva se na praćenju bolesnikove samoprocjene sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti. Treća skala temelji se na procijeni i praćenju motoričkih simptoma. Četvrta skala pitanja zasniva se na procijeni motoričkih komplikacija nastalih kao posljedica liječenja. Svako se pitanje ocjenjuje bodovima od 0 do 4, pri čemu nepostojanje simptoma nosi 0 bodova, a najteži stupanj 4 boda. Zbrojem bodova svih pitanja dobije se konačni rezultat. Što je rezultat veći, to je teža klinička slika PB. UPDRS upitnik često se kombinira s drugim upitnicima kao što je Hoehn-Yahr skala. Hoehn-Yahr skala dijeli PB na pet stadija od 1 do 5, a kasnije su dodani još 0. stadij i dva međustadija. Stadij 0 označava izostanak bolesti, a stadij 5 teški oblik bolesti u kojem je osoba vezana za krevet ili invalidska kolica. NMS quest upitnik sastavljen je od 30 pitanja vezanih uz probleme sa spavanjem, gastrointestinalne i urinarne probleme, probleme s vidom, njuhrom, pamćenjem i raspoloženjem te seksualnu disfunkciju. Prema broju bodova bolesnika se može svrstati u jednu od kategorija: 1 – 10 bodova – blaga PB, 11 – 20 bodova – umjereno teška PB, 21 – 30 bodova – teška PB. SCOPA-AUT je skala procijene autonomnih simptoma. Sastavljena je od 25 pitanja koja

obuhvaćaju procjenu sedam stavki: funkciju gastrointestinalnog, urinarnog i kardiovaskularnog sustava, termoregulaciju, pupile i seksualnu funkciju. Ukupan rezultat dobije se zbrajanje svih stavki. Što je rezultat veći, to su simptomi autonomnoga sustava izraženiji.

### **3.4. Statističke metode**

Numerički su podatci prezentirani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom i interkvartilnim rasponom u slučaju kada distribucija nije normalno raspodijeljena. Kategorijski su podatci prikazani apsolutnim i relativnim frekvencijama.

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučajevima odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim testom. Za testiranje korelacije korišteni su Spearmanov ili Pearsonov test korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele.

Statistička je analiza učinjena programskim sustavom SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD), uz odabranu razinu značajnosti od  $p = 0,05$ . Sve su p vrijednosti dvostrane.

#### 4. REZULTATI

U radu smo obradili 46 bolesnika sa idiopatskom Parkinsonovom bolesti, od toga 17 (37 %) žena i 29 (63 %) muškaraca, medijana dobi od 68 (59,50 – 73,25) godina. Od ukupnog broja bolesnika 35 (76 %) je imalo dominantno zahvaćenu desnu stranu, dok je njih 11 (24 %) njih imalo dominantno zahvaćenu lijevu stranu tijela.

Tablica 1. Razlika u težini motoričkih i nemotoričkih simptoma u ovisnosti o dominantno zahvaćenoj strani tijela

	Dominantno zahvaćena strana		U	z	p
	desna strana	lijeva strana			
UPDRS III (median (IQR))	13 (6 – 17)	17 (13 – 24)	132	-1,561	0,118*
NMS (median (IQR))	7 (4 – 13)	13 (8 – 15)	115,5	-1,990	<b>0,047*</b>
SCOPA-AUT (median (IQR))	12 (8 – 20)	14 (6 – 22)	175,5	-0,439	0,661*

\*Mann-Whitney U test; UPDRS III – Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; NMS - non motor symptoms; SCOPA AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction

Mann-Whitney U test korišten je radi analize razlike u težini motoričkih i nemotoričkih simptoma između grupa bolesnika ovisno o dominantno zahvaćenoj strani tijela. Medijan težine nemotoričkih simptoma bio je statistički značajno viši kod bolesnika s dominantno zahvaćenom lijevom stranom tijela (13) u odnosu na one s dominantno zahvaćenom desnom stranom tijela (7),  $U = 115,5$ ,  $z = -1,990$ ,  $p = 0,047$ .

Za ostale parametre nismo uočili statistički značajnu razliku.

Spearmanova parcijalna korelacija učinjena je kako bi se evaluirao odnos između težine nemotoričkih simptoma i dominantno zahvaćene strane nakon isključenja utjecaja dobi, spola i dužine trajanja bolesti. Nismo uočili statistički značajnu povezanost, nakon korekcije za dob, spol i dužinu trajanja bolesti, između dominantno zahvaćene strane i težine nemotoričkih simptoma,  $r_s = 0,290$ ,  $p = 0,059$

Tablica 2. Razlika u težini pojedinih skala autonomnih simptoma u ovisnosti o dominantno zahvaćenoj strani tijela

SCOPA-AUT sustavi	Dominantno zahvaćena strana		U	z	p
	desna strana	lijeva strana			
gastrointestinalni	2 (0 – 4)	4 (2 – 6)	142,5	-1,305	0,192*
urinarni	4 (2 – 8)	6 (3 – 6)	159,5	-0,856	0,392*
kardiovaskularni	1 (0 – 2)	0 (0 – 2)	192	-0,014	0,989*
termoregulatorni	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)	176	-0,434	0,664*
pupilarni	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	177,5	-0,435	0,663*
seksualni	1 (0 – 4)	1 (0 – 3)	188,5	-0,108	0,914*

\*Mann-Whitney U test; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction

Mann-Whitney U test korišten je radi analize razlike u težini pojedinih autonomnih simptoma između grupa bolesnika ovisno o dominantno zahvaćenoj strani tijela. Medijan težine pojedinih autonomnih simptoma nije se statistički značajno razlikovao niti za jedan parametar u ovisnosti o dominantno zahvaćenoj strani tijela.

Tablica 3. Povezanost pojedinih nemotoričkih simptoma sa dominantno zahvaćenom stranom tijela

NEMOTORIČKI SIMPTOMI	DOMINANTNO ZAHVAĆENA STRANA TIJELA				p
	desna N		lijeva N		
	DA	NE	DA	NE	
Sekrecija sline	10	22	6	5	0,278*
Hiposmija	12	20	4	7	1,000*
Disfagija	4	28	5	6	<b>0,034*</b>
Mučnina i povraćanje	4	28	2	9	0,637*
Zatvor	10	22	3	8	1,000*
Bijeg stolice	2	30	2	9	0,267*
Nepotpuna evakuacija stolice	8	24	5	6	0,262*
Urgencija urina	15	17	7	4	0,488*
Nokturija	20	12	8	3	0,719*
Bolovi	10	22	6	5	0,278*
Gubitak tjelesne težine	2	30	4	7	<b>0,029*</b>
Smetnje pamćenja	15	17	5	6	1,000*
Apatija	11	21	1	10	0,139*
Halucinacije	2	30	0	11	1,000*
Smetnje koncentracije i pažnje	12	20	6	5	0,480*
Depresija	14	18	8	3	0,162*
Anksioznost	13	19	7	4	0,295*
Promjene libida	6	26	5	6	0,114*
Problemi tijekom spolnog odnosa	5	27	3	8	0,401*
Ortostatska hipotenzija	12	20	6	5	0,480*
Padovi	3	29	3	8	0,164*
Dnevna pospanost	13	19	3	8	0,494*
Nesanica	17	15	6	5	1,000*
Intenzivni snovi i noćne more	7	25	4	7	0,430*
RBD	6	26	2	9	1,000*
Sindrom nemirnih nogu	10	22	9	2	<b>0,005*</b>
Edemi nogu	11	21	5	6	0,719*
Prekomjerno znojenje	14	18	2	9	0,166*
Dvoslike	4	28	2	9	0,637*
Deluzije	1	31	0	11	1,000*

\*Fisherov egzakti test; RBD – REM behaviour disorder.



Fisherov egzaktni test korišten je za analizu povezanosti dominantno zahvaćene strane tijela i prisutnih nemotoričkih simptoma. Statistički značajnu povezanost uočili smo za simptome disfagije ( $p = 0,034$ ), gubitak tjelesne težine ( $p = 0,029$ ) i sindrom nemirnih nogu ( $p = 0,005$ ). Povezanost je bila jaka za sindrom nemirnih nogu ( $\phi = 0,444$ ,  $p = 0,005$ ) te umjereno jaka za gubitak na tjelesnoj težini ( $\phi = 0,379$ ,  $p = 0,029$ ) i disfagiju ( $\phi = 0,353$ ,  $p = 0,034$ ).

Napomena: za analizu povezanosti dominantno zahvaćene strane tijela i prisutnih nemotoričkih simptoma kod bolesnika s dominantno zahvaćenom desnom stranom od ukupno njih 35 u statističkoj analizi nemotoričkih simptoma bilo je uključeno njih 32. Svi bolesnici koji su imali dominantno zahvaćenu lijevu stranu bili su uključeni i u ovu analizu.

Tablica 4. Povezanost tipa Parkinsonove bolesti s obzirom na početak (PB sa ranim početkom nasuprot PB sa kasnim početkom) te težine stupnja Parkinsonove bolesti sa dominantno zahvaćenom stranom

	Dominantno zahvaćena strana tijela		p
	desna strana	lijeva strana	
	N	N	
<b>TIP PB</b>			
• sa ranim početkom	8	0	
• sa kasnim početkom	27	11	
• ukupno	35	11	0,169*
<b>H&amp;Y skala</b>			
1 0	5	2	
2 1	11	0	
3 1,5	2	1	
4 2	11	7	
5 2,5	5	0	
6 3	0	1	
7 4	1	0	
8 ukupno	35	11	0,051*

\*Fischerov egzaktni test; PB – Parkinsonova Bolest; H&Y skala – Hoehn i Yahr Stadijska Skala

Fisherov egzaktni test je korišten radi analize povezanosti tipa Parkinsonove bolesti s obzirom na početak bolesti i stupnja težine bolesti s obzirom na motoričke simptome s dominantno zahvaćenom stranom. Nismo uočili statistički značajnu razliku.

## 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju kod bolesnika oboljelih od PB analizirane su razlike u motoričkim, nemotoričkim i autonomnim simptomima, početku bolesti i stupnju težine bolesti ovisno o dominantno zahvaćenoj strani tijela.

Analizom podataka uočena je statistički značajno veća učestalost nemotoričkih simptoma kod bolesnika s dominantno zahvaćenom lijevom stranom u odnosu na one s dominantno zahvaćenom desnom stranom. No, nakon korekcije za dob, spol i dužinu trajanja bolesti ta razlika više nije bila statistički značajna. Poznato je da spol i dob te dužina trajanja PB mogu utjecati na pojavnost i težinu nemotoričkih simptoma. U jednom istraživanju, pokazano je da ženska populacija oboljela od PB ima češće probleme s gastrointestinalnim sustavom, termoregulacijom, anksioznosti i bolnim podražajima, dok je kod muških bolesnika uočena češća seksualna i urinarna disfunkcija te hiposomnija (18, 19). U istraživanju koje su proveli Kim i suradnici, uočena je razlika u nemotoričkim simptomima ovisno o vremenu početka PB. PB s kasnim početkom pokazala je bržu progresiju kognitivnog oštećenja zajedno s depresijom i anksioznošću, a PB s ranijim početkom pokazala je sporiju progresiju kognitivnog oštećenja u ranim fazama bolesti (18).

Iako je ovim istraživanjem uočena češća pojava disfagije i veća učestalost gubitka tjelesne težine kod bolesnika s LPB, nije pronađena literatura kojom bi se ovo potvrdilo ili osporilo. Disfagija je jedan od faktora rizika za malnutriciju (20). Lijeva hemisfera mozga zadužena je za rutinske i automatske radnje među kojima je i akt gutanja (21). Također, zamijećena je veća učestalost depresije i anksioznih poremećaja kod bolesnika s LPB što bi moglo imati utjecaj na apetit, a samim time i gubitak tjelesne mase (22). Kako u ovom istraživanju nije nađena povezanost anksioznosti i depresije s dominantnošću jedne hemisfere, možemo pretpostaviti da je gubitak tjelesne težine kod bolesnika s LPB u ovom istraživanju moguće uvjetovan disfagijom.

Također, rezultati ovog istraživanja pokazali su češće prisutan sindrom nemirnih nogu kod bolesnika s LPB. Zhang i suradnici uočili su češće prisutne smetnje spavanja u LPB (23). S obzirom da u ovom istraživanju nisu korišteni upitnici koji evaluiraju smetnje spavanja kod bolesnika s PB, može se pretpostaviti da su i bolesnici s LPB u ovom istraživanju imali narušenu kvalitetu spavanja uslijed sindroma nemirnih nogu. Od psihijatrijskih simptoma, uočena je povećana učestalost halucinacija kod LPB te veća učestalost javljanja apatije kod DPB (23, 24) koja u ovome istraživanju nije uočena.

Iako u ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u pojavljivanju niti jedne skupine autonomnih simptoma ovisno o dominantno zahvaćenoj strani, neka istraživanja pokazala su povećanu učestalost urinarne i seksualne inkontinencije kod bolesnika s DPB (25).

U ovom istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u težini motoričkih simptoma ovisno o zahvaćenosti dominantne hemisfere. Zhu i suradnici publicirali su rad u kojem su uočili da je kod bolesnika s dominantno zahvaćenom lijevom stranom veća učestalost hoda koji je specifičniji za PB (24).

Usporedbom početka PB i stupnja težine bolesti ovisno o dominantno zahvaćenoj strani, nije uočena značajna razlika. Alison i suradnici zamijetili su da je klinička prezentacija PB učestalija na desnoj strani. Isto tako, pokazali su i da je DPB povezana s lošijom kliničkom prognozom te se javlja nekoliko godina ranije nego kod LPB. U istom istraživanju, nisu pronašli razliku u učestalosti diskinezije i distonije između DPB i LPB (25). Modestino i suradnici u svom su istraživanju pokazali da je trajanje PB bilo značajno duže kod LPB (26).

U ovom istraživanju nije gledan utjecaj dominantno zahvaćene strane na liječenje, dok je u drugim istraživanjima uočeno da bolesnici s DPB imaju lošiji odgovor na terapiju levodopom i veći broj komplikacija povezanih s njime (23).

Za kraj, potrebno je naglasiti da ovo istraživanje ima određena ograničenja. Prvo, veličina uzorka bila je relativno mala i stoga bi pouzdanost nalaza trebala biti prilagođena većoj populaciji. Drugo, upitnik koji je korišten za ispitivanje nemotoričkih simptoma samo je informativan i ne evaluira simptome u detalje. Također, sve upitnike popunjavaju bolesnici sami po osobnoj procijeni, pa i to trebamo uzeti u obzir.

## **6. ZAKLJUČAK**

Na temelju istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti da:

- Nakon korekcije za dob, spol i dužinu trajanja bolesti nije uočena statistički značajna razliku u učestalosti nemotoričkih simptoma između grupa.
- Kod bolesnika s dominantno zahvaćenom lijevom stranom tijela češća je prisutnost disfagije, gubitka tjelesne težine i sindrom nemirnih nogu.
- Nije uočena razlika u pojavnosti pojedinih autonomnih simptoma između ispitivanih skupina.
- Nije uočena razlika u težini motoričkih simptoma niti stadiju bolesti između ispitivanih skupina.
- Nije uočena razlika u dobi pojave bolesti između ispitivanih skupina.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati postoji li razlika u pojavnosti i težini motoričkih i nemotoričkih simptoma u ovisnosti o dominantno zahvaćenoj strani.

**Nacrt studije:** Presječna studija

**Ispitanici i metode:** U studiju su uključeni bolesnici liječeni na klinici za Neurologiju KBC-a Osijek. Podatci su o bolesnicima prikupljeni iz medicinske dokumentacije i iz popunjenih upitnika UPDRS III, NMS quest i SCOPA-AUT koje smo koristili za potrebe ovog istraživanja.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo 46 bolesnika sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću, od toga 37 % žena i 63 % muškaraca, medijana dobi od 68 godina. Od ukupnog broja bolesnika 76,1 % je imalo dominantno zahvaćenu desnu stranu, dok je njih 23,9 % njih imalo dominantno zahvaćenu lijevu stranu tijela. Bolesnici s dominantno zahvaćenom lijevom stranom tijela češće imaju nemotoričke simptome, no nakon korekcije za dob, spol i dužinu trajanja bolesti nije uočena statistički značajna razlika. Rezultati su pokazali povećanu učestalost gubitka težine, disfagije i sindroma nemirnih nogu kod bolesnika s dominantno zahvaćenom lijevom stranom. Nije uočena razlika u težini motoričkih simptoma, stadiju bolesti niti autonomnim simptomima između ispitivanih skupina.

**Zaključak:** Bolesnici sa dominantno zahvaćenom lijevom stranom tijela češće imaju simptome disfagije, gubitka na tjelesnoj težini i sindroma nemirnih nogu

**Ključne riječi:** autonomni simptomi; dominantna strana; motorički simptomi; nemotorički simptomi; Parkinsonova bolest

## 8. SUMMARY

### **Influence of the dominant hemisphere on the clinical presentation of Parkinson's disease**

**Objectives:** To examine whether there is a difference in the incidence and severity of motor and non-motor symptoms depending on the dominantly affected side.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Subjects and methods:** The study included patients treated at the Clinic for Neurology of the KBC Osijek. Patient data was collected from medical records and from the completed UPDRS III, NMS quest and SCOPA-AUT questionnaires that we used for the purposes of this research.

**Results:** 46 patients with idiopathic Parkinson's disease participated in the study, of which 37 % were women and 63 % were men, median age 68 years. Of the total number of patients, 76.1 % had a dominantly affected right side, while 23.9 % of them had a dominantly affected left side of the body. Patients with a dominantly affected left side of the body often have more non-motor symptoms, but after correction for age, sex and duration of the disease, there was not observe a statistically significant difference. The results showed an increased frequency of weight loss, dysphagia, and restless legs syndrome in patients with dominantly affected left side. No difference was observed in the severity of motor symptoms, disease stage or autonomic symptoms between the examined groups.

**Conclusion:** Patients with a dominantly affected left side of the body more often have symptoms of dysphagia, weight loss and restless legs syndrome

**Key words:** autonomic symptoms; dominant side; motor symptoms; non-motor symptoms; Parkinson's disease

## 9. LITERATURA

1. Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. 2. obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease; 2021 Apr 20; 11(4):612. doi: 10.3390/biom11040612.
3. Acta Clin Croat; 2009; 48:377-380.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology; 2020 Feb; 36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24.
5. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, White LE. Neuroznanost. 5. izd.; Zagreb; Medicinska naklada; 2016.
6. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease; 2017 Feb 13. doi: 10.3389/fneur.2017.00037.
7. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future; 2013 May 8. doi: 10.1186/2051-5960-1-2.
8. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut; 2018 Aug 15; 1693 (Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31.
9. Beitz JM. Parkinson's disease: a review; Frontiers in Bioscience S6, 65-74, January 1, 2014.
10. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease; 19(2): 170-178. doi:10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
11. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models; 2003 Sep 11; 39(6):889-909. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3.
12. Meijer F, Goraj B. Brain MRI in Parkinson's disease; Frontiers in Bioscience E6, 360-369, June 1, 2014.
13. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement; 2017 Oct; 33(5): 585–597. doi: 10.1007/s12264-017-0183-5.
14. Kampić K, Vuletić V, Chudy D. Duboka mozgovna stimulacija – prijeoperacijska priprema i procjena pacijenata s Parkinsonovom bolešću; doi: 10.21860/medflum2021\_365325.
15. Toth A, Nagy H, Wacha J, Bereczki D, Takáts A. Application of levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease; 2015 Dec; 17(4):191-6.

16. Claassen DO, McDonell KE, Donahue M, Rawal S, Wylie SA, Neimat JS, i sur. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere; 2016 Oct 6. doi: 10.1002/brb3.573.
17. Li P, Ensink E, Lang S, Marshall L, Schilthuis M, i sur. Hemispheric asymmetry in the human brain and in Parkinson's disease is linked to divergent epigenetic patterns in neurons; (2020) 21:61 <https://doi.org/10.1186/s13059-020-01960-1>.
18. Kim R, Shin JH, Park S, Kim HJ, Jeon B. Longitudinal evolution of non-motor symptoms according to age at onset in early Parkinson's disease; J Neurol Sci. 2020 Nov 15; 418:117157.doi: 10.1016/j.jns.2020.117157. Epub 2020 Sep 24.
19. Zimple K, Shadowen PH, McMillan JD, Beverly LJ, Friedland RP. Progression of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease by Sex and Motor Laterality; Volume 2021, Article ID 8898887, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2021/8898887>.
20. Özpak Akkuş Özlem, Mermer M, Hamdanoğullari D, Erden B. Does nutritional treatment in patients with dysphagia affect malnutrition and anxiety? Nutr Hosp. 2021 Jun 10; 38(3):533-539.doi: 10.20960/nh.03430.
21. Mutha PK, Haaland KY, and Sainburg RL. The Effects of Brain Lateralization on Motor Control and Adaptation; J Mot Behav. 2012 Nov; 44(6): 455–469. doi: 10.1080/00222895.2012.747482.
22. Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, i sur. Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects; <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00001>.
23. Zhang L, Shen Q, Liao H, Li J, Wang T, Zi Y, i sur. Aberrant Changes in Cortical Complexity in Right-Onset Versus Left-Onset Parkinson's Disease in Early-Stage; 2021 Nov 8. doi: 10.3389/fnagi.2021.749606.
24. Zhu S, Zhong M, Bai Y, Wu Z, Gu R, Jiang X, i sur. The Association Between Clinical Characteristics and Motor Symptom Laterality in Patients With Parkinson's Disease; 2021; 12: 663232. doi: 10.3389/fneur.2021.663232.
25. Bay AA, Hart AR, Caudle WM, Corcos DM, Hackney ME. The association between Parkinson's disease symptom side-of-onset and performance on the MDS-UPDRS scale part IV: Motor complications; J Neurol Sci. 2019 Jan 15; 396:262-265.doi: 10.1016/j.jns.2018.12.002. Epub 2018 Dec 4.
26. Modestino EJ, Amenechi C, Reinhofer A, O'Toole P. Side-of-onset of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures; 19 October 2016. <https://doi.org/10.1002/brb3.590>.



## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OPĆI PODACI:**

Ilse Popadić

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Datum i mjesto rođenja: 25. listopad 1996., Osijek

Adresa: Vijenac Murse 3, Osijek

Mobitel: 0919503318

E-mail: ipopadic@mefos.hr

### **OBRAZOVANJE:**

- 2015. – 2022. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2012. – 2015. I. Gimnazija Osijek
- 2004. – 2012. Osnovna škola Čeminac