Povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti

Puhanić, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:152:474117

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Josip Puhanić

POVEZANOST HIPOSMIJE I KOGNITIVNIH PROMJENA U OSOBA OBOLJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Josip Puhanić

POVEZANOST HIPOSMIJE I KOGNITIVNIH PROMJENA U OSOBA OBOLJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u: Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Ivanka Štenc Bradvica, dr. med., spec. neurologije, subspec. neurodegenerativnih bolesti

Rad ima 33 lista, 8 tablica i 5 slika.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc. prim. dr. sc. Ivanki Štenc-Bradvica, dr. med., spec. neurologije, subspec. neurodegenerativnih bolesti, na stručnim savjetima, pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj djevojci, obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom školovanja.

1. UVOD 1
1.1. Ekstrapiramidni sustav 1
1.2. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest 1
1.2.1. Epidemiologija 2
1.2.2. Patologija i patofiziologija 2
1.2.3. Klinička slika 3
1.2.4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza 5
1.2.5. Liječenje 6
1.3. Hiposmija i kognitivne promjene u oboljelih od IPD 7
2. HIPOTEZA 9
3. CILJ 10
4. ISPITANICI I METODE 11
4.1. Ustroj studije 11
4.2. Ispitanici 11
4.3. Metode 11
4.3.1. Demografski podaci 11
4.3.2. Kognitivni testovi 11
4.3.3. Test identifikacije mirisa 12
4.3.4. UPDRS III i mH&Y skala 12
4.4. Statističke metode 13
5. REZULTATI 14
5.1. Osnovna obilježja ispitanika 14
5.2. Stupanj Parkinsonove bolesti i razina onesposobljenosti osoba iz eksperimentalne skupine 16

5.3. Podaci o subjektivnom osjećaju prisustva kognitivnih promjena i hiposmije 16
5.4. Kognitivni testovi 18
5.4.1. MoCA test 18
5.4.2. MMSE test 18
5.4.3. Udio ispitanika koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena a da su one dokazane kognitivnim testovima 20
5.5. Podaci o hiposmiji 20
6. RASPRAVA 24
7. ZAKLJUČAK 27
8. SAŽETAK 28
9. SUMMARY 29
10. LITERATURA 30
11. ŽIVOTOPIS 33
12. PRILOZI 34

POPIS KRATICA

CDT – test crtanja sata (prema engl. *clock-drawing test*)

CNS – središnji živčani sustav (prema engl. *central nervous system*)

COMT – katehol-O-metiltransferaza (prema engl. *catechol-O-methyltransferase*)

DaT – dopaminski transporter (prema engl. *dopamine transporter*)

DaTscan – SPECT dopaminskog transportera (prema engl. *dopamine transporter scan*)

DBS – dubinska moždana stimulacija (prema engl. *deep brain stimulation*)

IPD – idiopatska Parkinsonova bolest (prema engl. *idiopathic Parkinson's disease*)

LBD – demencija s Lewyjevim tjelešcima (prema engl. *Lewy body dementia*)

MAO-B – monoaminooksidaza B

mH&Y skala – modificirana Hoehn i Yahr skala (prema engl. *modified Hoehn & Yahr scale*)

MMSE – Mini test za procjenu mentalnog stanja (prema engl. *Mini-Mental State Exam*)

MoCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene (prema engl. *Montreal Cognitive Assessment*)

MPPP – 1-metil-4-fenil-propionoksipiperidin (prema engl. *1-methyl-4-phenyl-propionoxypiperidine*)

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (prema engl. *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*)

MSA – multipla sistemska atrofija (prema engl. *multiple system atrophy*)

PSP – progresivna supranuklearna paraliza (prema engl. *progressive supranuclear palsy*)

RBD – poremećaj ponašanja REM faze sna (prema engl. *REM sleep behavior disorder*)

REM – brzi pokreti očiju (prema engl. *rapid eye movement*)

SCWT – test boja i riječi (prema engl. *Stroop Color and Word Test*)

SNpc – kompaktni dio *substantiae nigrae* (prema engl. *substantia nigra pars compacta*)

SPECT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (prema engl. *single-photon emission computed tomography*)

UPDRS III – treći dio Ujedinjene skale procjene Parkinsonove bolesti (prema engl. U*nified Parkinson's disease rating scale part III*)

WMA – Svjetsko medicinsko udruženje (prema engl. *World Medical Association*)

1. UVOD

1.1. Ekstrapiramidni sustav

Bazalni gangliji moždanih hemisfera – *nucleus caudatus*, *putamen*, *globus pallidus*, *substantia nigra* i *nucleus subthalamicus* – sudjeluju u regulaciji gornjih motoričkih neuronskih krugova. U tu se skupinu ubrajaju i još neke jezgre koje sudjeluju i u limbičkom sustavu, poput *nucleus accumbens*, ventralnog *palliduma*, a neki autori ubrajaju i amigdalu koja primarno sudjeluje u limbičkom sustavu (1). *Nucleus caudatus* i *putamen* ulazni signal primaju iz moždane kore (i drugih dijelova mozga), te svoj signal (ekscitacijski ili inhibicijski) vraćaju u moždanu koru preko talamusa. Izlazni signal izravnog puta je ekscitacijski, a nezravnog inhibicijski. Disregulacija tih djelovanja dovodi do otežanog započinjanja ili usporenih voljnih pokreta i/ili nevoljnih pokreta (1, 2).

1.2. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest

Parkinsonizam je sindrom koji je dobio naziv po Parkinsonovoj bolesti u kojoj se javlja idiopatski. Idiopatska Parkinsonova bolest (prema engl. *idiopathic Parkinson's disease*, IPD) naziva se još i *paralysis agitans* (3). Osim u sklopu IPD, javlja se kao jedan od znakova i u nekim drugim bolestima ili stanjima: postencefalitična Parkinsonova bolest, cerebrovaskularna bolest (vaskularni parkinsonizam), posttraumatski parkinsonizam (u sklopu kronične traumatske encefalopatije, primjerice kod nekih sportaša), izloženost toksinima (mangan, ugljikov disulfid, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (prema engl. *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*, MPTP) – može kontaminirati sintetski opioid 1-metil-4-fenil-propionoksipiperidin (prema engl. *1-methyl-4-phenylpropionoxypiperidine*, MPPP), nakon teškog trovanja ugljikovim monoksidom), metabolička stanja (npr. ekstrapontina mijelinoliza), Parkinson-plus sindromi (multipla sistemska atrofija (prema engl. *multiple system atrophy*, MSA), progresivna supranuklearna paraliza (prema engl. *progressive supranuclear palsy*, PSP) kortikobazalni sindrom, demencija s Lewyjevim tjelešcima (prema engl. *Lewy body dementia*, LBD), jatrogeni parkinsonizam (uslijed uzimanja nekih lijekova, npr. tipični antipsihotici) (3). Glavna obilježja parkinsonizma su motorički znakovi: bradikinezija, hipokinezija/akinezija, tremor, rigidnost i poremećaj posturalnih refleksa (3 – 5). Parkinsonova bolest pripada α-sinukleinopatijama – skupini neurodegenerativnih bolesti koje su obilježene nakupljanjem

netopivih eozinofilnih intraneuralnih inkluzija proteina α-sinukleina poznatih pod nazivom Lewyjeva tjelešca u neuronima i glija stanicama i konačno njihovom apoptozom. Ona je nakon Alzheimerove bolesti sljedeći najčešći neurodegenerativni poremećaj. LBD, MSA i neke neuroaksonske distrofije uz IPD također pripadaju α-sinukleinopatijama (3, 4, 6).

1.2.1. Epidemiologija

Parkinsonova bolest najvećim se dijelom javlja sporadično, s prevalencijom 1 – 2 na 1000 ljudi (3). No prevalencija iznosi 1 % u osoba starijih od 55 godina (7). Dijagnosticira se kod osoba starih prosječno oko 60 godina (6). Preživljenje je prosječno 15 godina nakon postavljanja dijagnoze (6).

Rjeđe se javlja prije 40. godine života i te osobe u pravilu imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na IPD i duže prosječno preživljenje, dok osobe s dijagnozom postavljenom kasnije u životu većinom imaju brži napredak bolesti (6). Ustanovljena je značajnost mutacija nekih gena za obiteljske oblike bolesti, uključujući *SNCA* (gen za alfa-sinuklein), *VPS35* i *LRRK2* za autosomno dominantan oblik bolesti te *PARK2*, *DJ1* i *PINK1* za autosomno recesivan oblik s ranim početkom (3, 5).

1.2.2. Patologija i patofiziologija

U IPD dolazi do gubitka pigmentiranih dopaminergičnih neurona lokaliziranih u kompaktnom dijelu *substantiae nigrae* (eng. *substantia nigra pars compacta*, SNpc) mezencefalnona (6, 8). Njene dopaminergične projekcije nisu još u potpunosti proučene, no smatra se da na neurone *striatuma* direktnog puta djeluju ekscitacijski, a na one indirektnog puta inhibicijski, što zbirno pojačava ekscitacijski izlazni signal iz bazalnih ganglija. Ovaj pojednostavljeni prikaz gubitka dopaminergičnih projekcija objašnjava pojačanu inhibiranost pokreta u oboljelih od Parkinsonove bolesti (1, 3).

U Parkinsonovoj bolesti dolazi do gubitka neurona i izvan SNpc – *nucleus posterior nervi vagi*, *nucleus olfactorius anterior*, *bulbus* i *tractus olfactorius* i drugdje, i to ponekad godinama prije pojave prvih motoričkih simpotoma. Smatra se da nemotorički simptomi nastaju zbog gubitka dopaminergičnih neurona u regijama izvan SNpc, ali i disregulacije drugih, nedopaminergičnih sustava (4, 6, 8).

Braak i suradnici predložili su stupnjevanje bolesti temeljeno na progresiji nalaza patologije Lewyjevih tjelešaca: u stadiju 1 nalaze se kaudalno u moždanom deblu (*nucleus posterior nervi vagi*) i u olfaktornom bulbusu, u stadiju 2 u tegmentumu ponsa, u stadiju 3 u mezencefalonu, u stadiju 4 u mezokorteksu i alokorteksu te u stadijima 5 i 6 u neokorteksu. Smatra se da rani stadiji predstavljaju pretkliničku fazu bolesti, kada tipični simptomi još nisu prisutni. Osim toga, neki stručnjaci pretpostavljaju da postoji i raniji stadij od ovdje navedenog stadija 1, u kojemu nalaz Lewyjevih tjelešaca postoji u sluznici probavnog sustava i enteričkom živčanom sustavu, od kojih se prema moždanom deblu šire putem vagalnog živca (6, 8).

1.2.3. Klinička slika

Širok spektar simptoma i znakova koji mogu biti prisutni i činjenica da nisu svi prisutni u svih bolesnika čine ovu bolest klinički vrlo varijabilnom. Simptomi i znakovi Parkinsonove bolesti dijele se na motoričke i nemotoričke (4, 6).

Parkinsonizam je sindrom koji uključuje ranije nabrojane motoričke simptome i znakove koji se javljaju u Parkinsonovoj bolesti, ali i u nekim drugim bolestima i stanjima: bradikinezija, hipokinezija/akinezija, tremor, rigidnost i poremećaj posturalnih refleksa. Ovi su simptomi obično unilateralni pri javljanju, a s napretkom bolesti većinom bilateraliziraju, iako najčešće ostaju asimetrični (5). Dodatne motoričke značajke uključuju hipomimiju (lice poput maske), hipofoniju, smanjeno treptanje, mikrografiju, pognuti stav, teškoće s promjenom položaja u krevetu, sindrom nemirnih nogu i poremećaj hoda. Simptom koji se prvi javlja varira od osobe do osobe. U nekim studijama tremor se pokazao kao prvi simptom kod većine pacijenata – u više od 70% njih (3, 4). Diskinezija se češće javlja u bolesnika u kasnijem stadiju bolesti (4).

Neki bolesnici imaju oblik bolesti s tremorom kao dominantnim simptomom. Taj oblik neki stručnjaci smatraju benignijim u odnosu na druge. Postoje i oblici bolesti s rigidnošću i bradikinezijom kao dominantnim simptomima te oblici s poremećenim hodom i posturalnom nestabilnošću kao dominantnim simptomima, u kojima tremor može biti minoran ili odsutan (5).

Tremor se odnosi na obosmjerne (vrše ih naizmjence agonistički i antagonistički mišići) pokrete jednog ili više dijelova tijela. Može biti različit po amplitudi i frekvenciji te stanju pri kojemu se javlja: tremor u mirovanju, posturalni tremor, kinetički tremor, a postoji i podvrsta kinetičkog tremora koji se zove intencijski tremor, a označava tremor koji se pogoršava kako se

zahvaćeni ud približava cilju (5). U IPD tremor je obično prisutan u mirovanju i često nalikuje na valjanje pilula (uključuje fleksiju prstiju i palca). Smanjuje se pri pokretu, no često se ponovno javlja pri održavanju položaja zahvaćenog dijela tijela (posturalni tremor – npr. pri zadržavanju položaja antefleksija ramena + ekstenzija lakta + supinacija otvorene šake). Osim toga, neki bolesnici mogu smanjiti intenzitet tremora fokusirajući svoje misli na to, a odvraćajući njihovu pažnju možemo učiniti da se tremor ponovno intenzivira (primjerice provodeći test serijskog oduzimanja koji je sastavni dio Mini testa za procjenu mentalnog stanja (prema engl. *Mini-Mental State Exam,* MMSE) i Montrealske ljestvice kognitivne procjene (prema engl. *Montreal Cognitive Assessment,* MoCA)). Tremor glave tipično nije prisutan kod IPD te je jedan od pokazatelja koji govore u prilog esencijalnom tremoru (1, 5).

Bradikinezija označava sporost pokreta, a hipokinezija i akinezija označavaju smanjenu količinu pokreta. Testiraju se ispitivanjem bolesnikove mogućnosti brzog tapkanja prstima, naizmjeničnih pokreta pronacije i supinacije, otvaranja-zatvaranja šaka, tapkanja stopalom i dr., a uočavaju se i pri hodu (5).

Rigidnost označava pojačan otpor pasivnom pokretanju u zglobu. Na strani tremora često je po tipu zupčanika: umjesto jednoličnog, otpor se naizmjenično pojačava i smanjuje prilikom pasivnog pokretanja bolesnikova zgloba. Rigidnost se ponekad pojačava ako bolesnika navedemo da čini kakav ponavljani pokret kontralateralnom stranom tijela od one koju ispitujemo (npr. da suprotnom rukom tapka po koljenu) (1, 5).

Posturalna nestabilnost većinom se javlja u kasnijim stadijima bolesti. Može se javiti i ranije, no ranije javljanje ponekad govori u prilog nekom drugom stanju, primjerice progresivnoj supranuklearnoj paralizi. Ispituje se testom povlačenja stojeći iza bolesnika – kod prisutne posturalne nestabilnosti doći će do retropulzije i trebat će mu tri ili više koraka unatrag kako ne bi pao, a u težim će slučajevima ispitivač spriječiti pad (5).

Hod je nerijetko oštećen: započinjanje hoda je otežano, bolesnik se mora se pognuti prema naprijed kako bi održao kretanje, a dok se kreće ima poteškoća s promjenom smjera ili zaustavljanjem. Koraci su sitni, a ponekad je prisutan fenomen festinacije – osoba počinje hodati sitnim koracima koji postaju sve brži. Pomoćne kretnje ruku manje su izražene ili su potpuno odsutne i to je izraženije na strani s jačim tremorom i/ili rigidnošću. Može se javiti i fenomen „smrzavanja“ (engl. *freezing*), primjerice pri prolasku kroz vrata, kada osoba ne može nastaviti

kretanje (3, 4, 9). Ponekad kakav vizualni stimulus, poput linije na podu, može „odmrznuti“ bolesnika (5). Kod bolesnika s IPD često je prisutan glabelarni ili Myersonov znak – bolesnik će kontinuirano treptati na svaki ispitivačev blagi udarac prstom o područje između bolesnikovih očiju, dok kod zdravih nakon nekoliko udaraca dođe do navikavanja i prestanka treptanja (3, 5).

Nemotorički simptomi koji se mogu javiti kod Parkinsonove bolesti posljedica su ne samo poremećaja dopaminergičnih nego i serotoninergičnih, noradrenergičnih i kolinergičnih moždanih projekcija te zahvaćenosti autonomnog živčanog sustava. Oni uključuju autonomnu disfunkciju (konstipaciju, ortostatsku hipotenziju, poremećaje mokrenja, hiperhidrozu), pretjeranu dnevnu pospanost, poremećaje senzorike, neuropsihijatrijske promjene (halucinacije, depresiju, anksioznost), kognitivne promjene, poremećaj ponašanja faze sna brzih pokreta očiju (prema engl. *rapid eye movement*, REM) (prema engl. *REM sleep behavior disorder*, RBD) i dr. (4 – 6). Halucinacije i demencija često se javljaju u kasnijim stadijima bolesti, i do 20 godina nakon dijagnoze, dok se drugi poput poremećaja njuha katkad javljaju i prije pojave motoričkih simptoma (6). Općenito, postoje dokazi da su neki nemotorički simptomi prisutni u svim stadijima bolesti i u do 90 % oboljelih, no često ostaju neprepoznati (4).

1.2.4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza Parkinsonove bolesti postavlja se na temelju kliničkih simptoma i znakova. Dijagnostički kriteriji za Parkinsonovu bolest prema UK PD Brain Bank su bradikinezija i barem jedno od sljedećeg: rigidnost, tremor u mirovanju ili posturalna nestabilnost koja nije uzrokovana poremećajima cerebeluma ili propriocepcije. Dijagnoza se potvrđuje s barem tri kriterija koji govore u prilog IPD, npr. unilateralan početak, asimetrija simptoma, dobar odgovor na levodopu i dr. (9). Važno je uzeti u obzir da se ovi simptomi pojedinačno ili u kombinaciji javljaju i u nekim drugim bolestima i stanjima. Stoga je u nekim slučajevima (npr. kada ne možemo sa sigurnošću isključiti esencijalni tremor ili parkinsonizam induciran lijekovima) korisno učiniti i jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju (prema engl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) dopaminskog transportera (prema engl. *dopamine transporter*, DaT) (prema engl. *dopamine transporter scan*, DaTscan); ako ova pretraga otkrije postojanje asimetrično smanjene aktivnosti u bazalnim ganglijima, tada sugerira postojanje nekog neurodegenerativnog sindroma s parkinsonizmom, odnosno isključuje esencijalni tremor ili jatrogeni parkinsonizam. Istraživanja su pokazala visoku osjetljivost i specifičnost ove pretrage,

no ona ne razlikuje neurodegenerativne sindrome s parkinsonizmom međusobno (npr. IPD i MSA) (5, 10).

Znakovi koji govore u prilog IPD su: asimetrija tremora ukoliko je prisutan, bradikinezija i/ili rigidnost na strani tremora i dobar odgovor na levodopu. Valja imati na umu da neki Parkinson-plus sindromi u početnom stadiju također dobro odgovaraju na levodopu (5).

IPD s tremorom kao dominantnim simptomom valja razlikovati od esencijalnog, jatrogenog i fiziološkog tremora te hipertiroidizma. Određeni simptomi koji se javljaju zajedno s parkinsonizmom u ranoj fazi bolesti mogu sugerirati neku drugu bolest osim IPD: rani padovi i poremećaj vertikalnog pogleda sugeriraju PSP, rana autonomna disfunkcija sugerira MSA, a demencija i halucinacije sugeriraju LBD (1, 5, 9).

1.2.5. Liječenje

Terapijski cilj liječenja IPD je disregulacija dopamina i acetilkolina u središnjem živčanom sustavu (prema engl. *central nervous system*, CNS) bolesnika. Stanje pri kojem pacijent nema simptome ili su oni vrlo blagi nazivamo *on* stanjem, od engleske riječi koja označava uključeno, a stanje kada su simptomi onesposobljavajući (npr. kada lijek prestane djelovati) nazivamo *off* stanjem, od engleske riječi koja označava isključeno. Cilj je terapije omogućiti pacijentu da što više vremena provede u *on* stanju sa što manje nuspojava.

Terapija Parkinsonove bolesti uključuje:

- levodopu (prekursor dopamina koji prelazi krvno-moždanu barijeru) – lijek koji povećava količinu dopamina u CNS-u bolesnika. Daje se s karbidopom (ne prelazi krvno moždanu barijeru) – lijekom koji smanjuje periferni metabolizam levodope i periferne nuspojave
- agoniste dopamina (npr. pramipeksol, ropinirol)
- inhibitore monoaminooksidaze B (MAO-B) (npr. selegilin, rasagilin, safinamid) i katehol-O-metiltransferaze (prema engl. catechol-O-methyltransferase, COMT) (npr. tolkapon, entekapon) koji smanjuju metabolizam dopamina i time povećavaju njegovu dostupnost
- antikolinergike (npr. triheksifenidil) koji se koriste prvenstveno za liječenje tremora
- amantadin (antivirusni lijek) čiji mehanizam djelovanja u Parkinsonovoj bolesti nije dovoljno proučen, a koristan je prvenstveno za liječenje diskinezija povezanih s dopaminskim nadomjesnim liječenjem

- Dubinska moždana stimulacija (eng. *deep brain stimulation*, DBS) subtalamičke jezgre i *globus pallidus internus* koja se može razmotriti u kasnijim stadijima bolesti kada je odgovor na terapiju vrlo loš, npr. kada je bolesnik ili u *on* stanju s diskinezijama ili u *off* stanju, a stimulacija pedunkulopontine jezgre može pomoći kod poremećaja hoda i akinezije
- i ostale medikamentne i nemedikamentne pristupe, uključujući tjelovježbu, vježbe govora i psihijatrijsku potporu (3, 5).

Medikamentno liječenje Parkinsonove bolesti je simptomatsko, a terapijskih mogućnosti ograničen je broj. Stoga je važno dobrom strategijom omogućiti liječenje kroz što dulje vremensko razdoblje.

Terapija prve linije je levodopa ili dopaminski agonist. Levodopa je učinkovitiji lijek s manje nuspojava (osim diskinezija koje se javljaju nakon višegodišnjeg korištenja), stoga neki stručnjaci smatraju da je kod mlađih bolesnika bolje započeti liječenje agonistima dopamina čuvajući time levodopu za kasnije stadije (3). U kasnijim stadijima bolesti velikoj većini bolesnika potrebna je kombinirana terapija, a najbolja kombinacija utvrđuje se za svakog bolesnika pojedinačno (3).

1.3. Hiposmija i kognitivne promjene u oboljelih od IPD

Hiposmija/anosmija i kognitivne promjene jedna su od nemotoričkih obilježja Parkinsonove bolesti (7). Poremećaj njuha često godinama prethodi motoričkim obilježjima IPD (11). Unatoč tomu, nije njen specifični pokazatelj jer može imati i mnogo drugih uzroka (3). Neki izvori navode da se hiposmija javlja kod otprilike 90 % oboljelih te bi mogla biti korisna za ranu dijagnozu IPD (6). Testovi koji se koriste za otkrivanje poremećaja njuha razlikuju se na različitim geografskim područjima jer su određeni mirisi prepoznatljiviji većem broju ljudi na određenom geografskom području. Neki od testova koji se koriste su *Butanol threshold test*, *Sniffin' Sticks* test i dr. (7).

Kognitivne promjene se kod nekih oboljelih javljaju i u ranijoj fazi bolesti i često uključuju poremećaje izvršnih funkcija, vizuospacijalnih vještina i rješavanja problema (6). No one se češće javljaju u kasnijim fazama IPD. Neki izvori tvrde da su kognitivne promjene prisutne u između 50 i 80 % osoba s dijagnozom IPD duljom od 15 godina (7). Testovi koji se

koriste za procjenu kognitivnih sposobnosti uključuju MMSE test, MoCA test, test crtanja sata (prema engl. *clock-drawing test*, CDT), test boja i riječi (prema engl. *Stroop Color and Word Test*, SCWT) i dr. (7, 11).

2. HIPOTEZA

Istraživanje se temelji na pretpostavci da osobe koje boluju od Parkinsonove bolesti značajno češće imaju oštećenje njuha te u značajnijoj mjeri prisutno kognitivno oštećenje u odnosu na zdravu populaciju. Pretpostavka je da bolesnici s hiposmijom imaju i teže kognitivno oštećenje koje možda i nisu zamijetili.

3. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

- utvrditi zastupljenost i povezanost hiposmije s prisutnošću kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti
- istražiti zastupljenost i povezanost hiposmije s kognitivnim promjenama u zdravih ispitanika
- utvrditi koliki je udio bolesnika s Parkinsonovom bolešću i udio onih u skupini zdravih ispitanika koji subjektivno nisu bili svjesni prisustva hiposmije i/ili kognitivnih promjena, a objektivnim je testovima utvrđeno postojanje istih.

Utvrđivanjem značajne povezanosti hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti mogla bi se ranije postaviti sumnja na Parkinsonovu bolest te predvidjeti nastup kognitvnih promjena u osoba s postavljenom dijagnozom Parkinsonove bolesti.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Studija je presječna (12) te su svi podaci bili uzeti prilikom pozivanja ispitanika na pregled.

4.2. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je 30 osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti čiji su podaci bili prikupljeni prilikom njihovog dolaska na redoviti pregled na Kliniku za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek i 30 zdravih ispitanika kompatibilne životne dobi s područja grada Našica i okolice. Svi su podaci prikupljeni između 13. svibnja 2021. i 9. srpnja 2021. godine. Osobe koje su 6 mjeseci od provođenja istraživanja oboljele ili preboljele bolest uzrokovanu koronavirusom SARS-CoV-2 te osobe koje boluju od akutnog ili kroničnog sinusitisa isključene su iz istraživanja. Provedbu istraživanja odobrili su etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek i Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetskog medicinskog udruženja (prema engl. *World Medical Association*, WMA).

4.3. Metode

4.3.1. Demografski podaci

Putem jednostavne ankete od svih ispitanika prikupljeni su osnovni demografski podaci: dob, spol, bračni status i zanimanje. Anketa također ispituje vrijeme trajanja Parkinsonove bolesti u godinama te ispitanikov subjektivni osjećaj gubitka njuha kao i subjektivni osjećaj ispitanika i njegovih bližnjih o postojanju kognitivnih promjena u vidu slabijeg pamćenja (prilog 4.1.). Ako je trajanje Parkinsonove bolesti kraće od 1 godinu, trajanje kraće od pola godine korigirano je na 0 godina a trajanje dulje od pola godine korigirano je na 1 godinu (13).

4.3.2. Kognitivni testovi

Kognitivne promjene ispitane su pomoću MMSE i MoCA testova.

MMSE je kratak, jednostavan i standardiziran test koji se širom svijeta koristi za procjenu kognitivnog statusa (prilog 4.2.). Ispituje 11 područja: registraciju, vremensku i prostornu orijentaciju, dosjećanje, računanje, imenovanje, ponavljanje, razumijevanje, čitanje, pisanje i crtanje, na kojima ispitanik može ostvariti maksimalno 30 bodova (7). 24 ili više ostvarenih bodova ukazuje na odsustvo kognitivnih promjena (14).

MoCA test je test koji je početno dizajniran za procjenu kognitivnog statusa osoba s blagim kognitivnim promjenama i onih oboljelih od Alzheimerove bolesti, no danas se široko koristi kao test za procjenu kognitivnog statusa (prilog 4.3.). U ovom testu, koji nosi najviše 31 bod, ispituje se kratkoročno pamćenje, jezik, pažnja, koncentracija, radna memorija i vizuospacijalne vještine, a dodatan bod dodjeljuje se ukoliko ispitanik ima završenih do 12 razreda škole (15). 26 ili više ostvarenih bodova ukazuje na odsustvo kognitivnih promjena (16).

4.3.3. Test identifikacije mirisa

Prisustvo hiposmije ispitano je pomoću tri različita mirisa koje su ispitanici trebali prepoznati između četiri ponuđena odgovara za svaki od njih (prilog 4.4.). Ispitivanje njuha provedeno je u zatvorenoj, dobro prozračenoj prostoriji. Ispitanici su pokušali prepoznati miris ruže, limuna i mentola/eukaliptusa. Test se smatra urednim ukoliko je ispitanik prepoznao sva tri mirisa, a ukazuje na oštećenje njuha ukoliko nije prepoznao barem jedan.

4.3.4. UPDRS III i mH&Y skala

Ispitanicima oboljelim od Parkinsonove bolesti učinjen je detaljan klinički pregled koji uključuje procjenu neurološkog statusa, tonusa muskulature, opis tremora ukoliko je prisutan, ocjenu posturalnih refleksa te procjenu bradikinezije ili akinezije. Za procjenu stupnja Parkinsonove bolesti korištena je modificirana Hoehn i Yahr skala (prema engl. *modified Hoehn & Yahr scale*, mH&Y), a za težinu motoričkog deficita treći dio Ujedinjene skale procjene Parkinsonove bolesti (prema engl. *Unified Parkinson's disease rating scale part III*, UPDRS III).

mH&Y skala bodovni je sustav koji kvantificira stadije Parkinsonove bolesti. Sastoji se od 8 stadija:

Stadij 0 – bez simptoma

Stadij 1 – blagi unilateralni simptomi koji ne narušavaju kvalitetu života

Stadij 1,5 – unilateralni simptomi i aksijalna zahvaćenost

Stadij 2 – bilateralni simptomi bez oštećenja balansa

Stadij 2,5 – bilateralni simptomi s oporavkom u testu povlačenja

Stadij 3 – blagi do umjereni bilateralni simptomi sa smanjenom količinom i sporošću pokreta, s nešto posturalnih nestabilnosti ali fizički neovisan

Stadij 4 – jači bilateralni simptomi koji su ograničavajući, može samostalno stajati ali treba pomoć pri hodu, nije neovisan

Stadij 5 – u invalidskim kolicima ili krevetu, zahtjeva kontinuiranu njegu (17).

UPDRS III je bodovni sustav koji ispituje različite motoričke aspekte Parkinsonove bolesti (prilog 4.5.). Ispituje bolesnikov govor, mimiku, tremor, rigidnost, brze pokrete prsti, šake, alternirajuće pokrete, pokrete nogu, ustajanje iz stolice, posturu i stabilnost posture, hod te bradikineziju/hipokineziju. Sastoji se od 14 stavki, a svaka se boduje s 0 – 4 boda pri čemu 0 bodova predstavlja nezahvaćenost, 1 bod primjetnu zahvaćenost, 2 boda umjerenu zahvaćenost, 3 boda značajnu zahvaćenost a 4 boda označava maksimalnu zahvaćenost ili potpuni gubitak funkcije. Maksimalan broj bodova je 56 (18).

4.4. Statističke metode

Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima ostalih istraživača iz literature. Kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci s normalnom distribucijom prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a ukoliko uvjet normalnosti distribucije nije zadovoljen – medijanom, interkvartilnim rasponom te minimumom i maksimumom. Normalnost distribucije ispitana je Shapiro-Wilk testom. Razlike kategorijskih varijabli ispitane su χ^2 testom ili testom proporcija, a razlike između dvije numeričke varijable s normalnom distribucijom Studentovim t-testom. Ukoliko uvjet normalnosti distribucije nije zadovoljen, razlike su ispitane Mann Whitney U testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na $\alpha=0,05$. Za statističku obradu podataka korišten je program RStudio (inačica 1.4.1717, RStudio PBC, Boston, MA, SAD).

5. REZULTATI

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 60 ispitanika od kojih 30 (50 %) ima postavljenu dijagnozu Parkinsonove bolesti i predstavlja eksperimentalnu skupinu, a drugih 30 (50 %) zdravi su ispitanici kompatibilne životne dobi koji predstavljaju kontrolnu skupinu. U istraživanje je uključeno ukupno 26 (43,33 %) žena, 34 (56,67 %) muškarca i 0 (0 %) osoba koje se po tom pitanju ne žele izjasniti. Eksperimentalna skupina sastoji se od 11 (36,67 %) žena i 19 (63,33 %) muškaraca, a kontrolna skupina od 15 (50 %) žena i 15 (50 %) muškaraca.

Prosječna dob svih ispitanika je 68,35 godina sa standardnom devijacijom od 7,96 godina, u rasponu od 50 do 85 godina. Prosječna dob ispitanika eksperimentalne skupine je 69 godina sa standardnom devijacijom od 8,30 godina, u rasponu od 50 do 84 godine, dok je prosječna dob ispitanika kontrolne skupine 67,70 godina sa standardnom devijacijom od 7,68 godina, u rasponu od 55 do 85 godina.

Na temelju bračnog statusa ispitanici su podijeljeni u 4 skupine: kategoriji udana/oženjen pripada 46 (76,67 %) ispitanika od kojih su 22 (73,33 %) iz eksperimentalne skupine i 24 (80 %) iz kontrolne, kategoriji razvedena/razveden pripada 4 (6,67 %) ispitanika od kojih su 3 (10 %) iz eksperimentalne skupine i 1 (3,33 %) osoba iz kontrolne, kategoriji udovica/udovac pripada 10 (16,67 %) ispitanika od kojih su 5 (16,67 %) iz svake skupine, dok kategoriji neudana/neoženjen ne pripada niti jedan ispitanik uključen u ovo istraživanje.

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje umirovljeno je ukupno njih 38 (63,33 %), od kojih je 23 (76,67 %) iz eksperimentalne skupine i 15 (50 %) iz kontrolne.

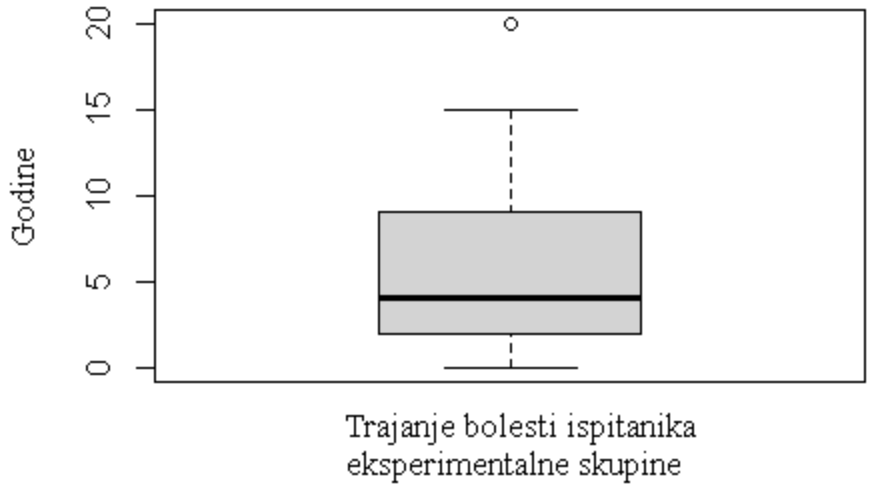
Medijan trajanja bolesti ispitanika eksperimentalne skupine je 4 godine, interkvartilnog raspona od 2 do 9 godina, u rasponu od 3 mjeseca do 20 godina (slika 5.1.).

Osnovna obilježja ispitanika sažeta su u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika			p*
	Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
Spol				
muškarci	19 (63,33)	15 (50)	34 (56,67)	0,45
žene	11 (36,67)	15 (50)	26 (43,33)	
Dob				
<60 godina	4 (13,33)	4 (13,33)	8 (13,33)	
60 – 69 godina	11 (36,67)	16 (53,33)	27 (45)	0,53†
70 – 79 godina	12 (40)	6 (20)	18 (30)	
>79 godina	3 (10)	4 (13,33)	7 (11,67)	
Bračni status				
neudana/neoženjen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
udana/oženjen	22 (73,33)	24 (80)	46 (76,67)	0,72
razvedena/razveden	3 (10)	1 (3,33)	4 (6,67)	
udovica/udovac	5 (16,67)	5 (16,67)	10 (16,67)	
Umirovljen				
da	23 (76,67)	15 (50)	38 (63,33)	0,08
ne	7 (23,33)	15 (50)	22 (36,67)	

* χ^2 test
† Studentov t-test

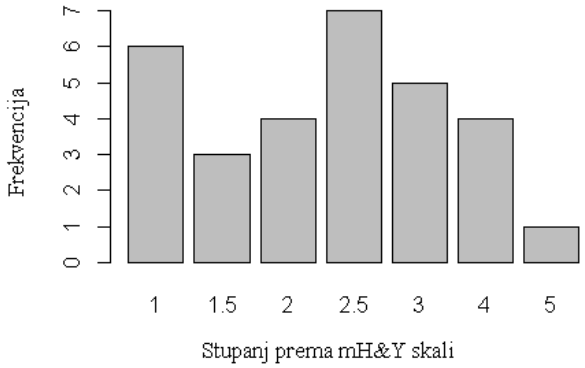


Slika 5.1. Prikaz vremena trajanja bolesti ispitanika eksperimentalne skupine

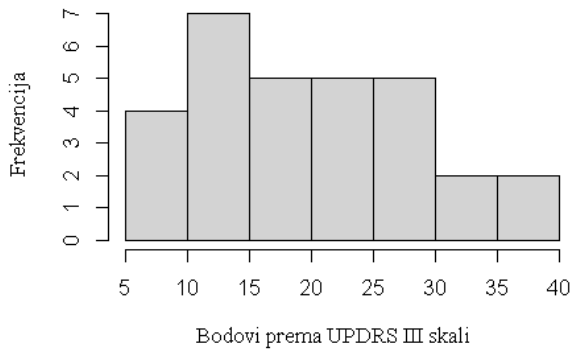
5.2. Stupanj Parkinsonove bolesti i razina onesposobljenosti osoba iz eksperimentalne skupine

Stupanj Parkinsonove bolesti određen je pomoću mH&Y skale. 6 (20 %) ispitanika ima stupanj 1, 3 (10 %) ispitanika ima stupanj 1,5, 4 (13,33 %) ispitanika ima stupanj 2, 7 (23,33 %) ispitanika ima stupanj 2,5, 5 (16,67 %) ispitanika ima stupanj 3, 4 (13,33 %) ispitanika ima stupanj 4 te 1 (3,33 %) ispitanik ima stupanj 5 (slika 5.2.).

Razina onesposobljenosti u osoba iz eksperimentalne skupine ocijenjena je pomoću UPDRS III skale. Prosjek bodova je 20,33 sa standardnom devijacijom od 8,92. Maksimum je 38 bodova a minimum 5 bodova (slika 5.3.).



Slika 5.2. Podjela ispitanika prema stupnju bolesti prema mH&Y skali



Slika 5.3. Podjela ispitanika prema prema bodovima na UPDRS III skali

5.3. Podaci o subjektivnom osjećaju prisustva kognitivnih promjena i hiposmije

Ukupno 23 (38,33 %) ispitanika prijavljuje da je njihovo slabije pamćenje primijetio netko od njihove obitelji ili bližnjih, od kojih 10 (33,33 %) pripada eksperimentalnoj skupini, a 13 (43,33 %) kontrolnoj. 33 (55 %) ispitanika prijavljuje da su sami primijetili oslabljeno pamćenje, od kojih 14 (46,67 %) pripada eksperimentalnoj skupini, a 19 (63,33 %) kontrolnoj.

4 (6,67 %) ispitanika navodi da su u proteklih nekoliko tjedana ili mjeseci primijetili slabije zamjećivanje mirisa – 3 (10 %) osobe iz eksperimentalne skupine i 1 (3,33 %) osoba iz

kontrolne. 14 (23,33 %) osoba navodi da već duže vrijeme (kroz više mjeseci ili godina) slabije zamjećuje mirise, od kojih 10 (33,33 %) pripada eksperimentalnoj skupini, a 4 (13,33 %) kontrolnoj. 42 (70 %) ispitanika ne prijavljuje slabije zamjećivanje mirisa, od kojih 17 (56,67 %) pripada eksperimentalnoj skupini, a 25 (83,33 %) kontrolnoj.

Podaci o subjektivnom osjećaju prisustva kognitivnih promjena i hiposmije u ispitanika sažeta su u tablici 5.2.

Tablica 5.2. Podaci o subjektivnom osjećaju prisustva kognitivnih promjena i hiposmije

	Broj (%) ispitanika			p*
	Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
Je li netko od Vaše obitelji ili bližnjih primijetio da Vi slabije pamtite?				0,36
da	10 (33,33)	13 (43,33)	23 (38,33)	
ne	20 (66,67)	17 (56,67)	37 (61,67)	
Jeste li Vi primijetili oslabljeno pamćenje?				0,78
da	14 (46,67)	19 (63,33)	33 (55)	
ne	16 (53,33)	11 (36,67)	27 (45)	
Jeste li primijetili da slabije osjetite mirise?				0,58
da, u posljednje vrijeme (tjedni, mjeseci)	3 (10)	1 (3,33)	4 (6,67)	
da, kroz dulji vremenski period (godine)	10 (33,33)	4 (13,33)	14 (23,33)	
ne	17 (56,67)	25 (83,33)	42 (70)	

* χ^2 test

5.4. Kognitivni testovi

5.4.1. MoCA test

Od 60 ispitanika uključenih u istraživanje, 32 (53,33 %) je ostvarilo manje od 26 bodova na MoCA testu, od kojih je 18 (60 %) iz eksperimentalne skupine i 14 (46,67 %) iz kontrolne (tablica 5.3.). Nema značajne razlike između broja ostvarenih bodova među dvjema skupinama ispitanika (Mann Whitney U test, p = 0,06). Medijan ostvarenih bodova ispitanika eksperimentalne skupine na MoCA testu je 24 (interkvartilnog raspona 20 – 26), s minimumom od 12 te maksimumom od 30 bodova. Medijan ostvarenih bodova ispitanika kontrolne skupine na MoCA testu je 27 (interkvartilnog raspona 23 – 29), s minimumom od 14 te maksimumom od 31 bod (slika 5.4.).

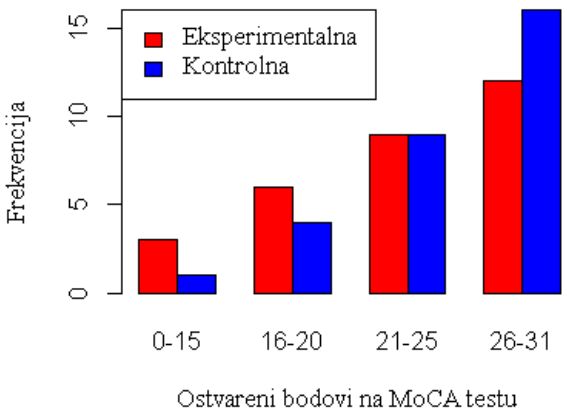
5.4.2. MMSE test

Od 60 ispitanika uključenih u istraživanje, 44 (73,33 %) je ostvarilo najmanje 24 boda na MMSE testu, od kojih je 21 (70 %) iz eksperimentalne skupine i 23 (76,67 %) iz kontrolne skupine (tablica 5.3.). Nema značajne razlike u broju ostvarenih bodova među dvjema skupinama ispitanika (Mann Whitney U test, p = 0,23). Medijan ostvarenih bodova ispitanika eksperimentalne skupine na MMSE testu je 25,5 (interkvartilnog raspona 23 – 27), s minimumom od 17 te maksimumom od 29 bodova. Medijan ostvarenih bodova ispitanika kontrolne skupine na MMSE testu je 26 (interkvartilnog raspona 24 – 28), s minimumom od 21 te maksimumom od 29 bodova (slika 5.5.).

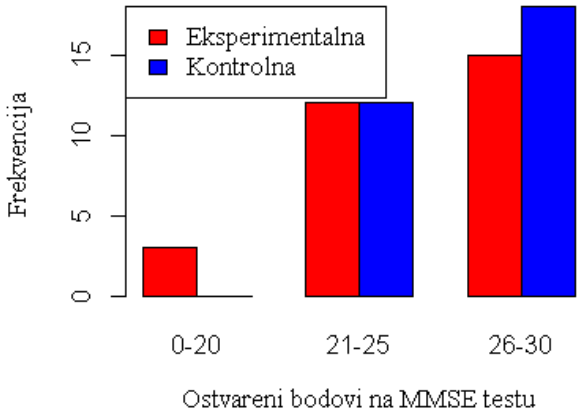
Tablica 5.3. Podjela ispitanika prema prolaznosti na MoCA i MMSE testovima

	Broj (%) ispitanika			p*
	Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
Ostvaren minimalan broj bodova na MoCA testu				0,50
da	12 (40)	16 (53,33)	28 (46,67)	
ne	18 (60)	14 (46,67)	32 (53,33)	
Ostvaren minimalan broj bodova na MMSE testu				0,57
da	21 (70)	23 (76,67)	44 (73,33)	
ne	9 (30)	7 (23,33)	16 (26,67)	

* χ^2 test



Slika 5.4. Podjela ispitanika prema broju ostvarenih bodova na MoCA testu



Slika 5.5. Podjela ispitanika prema broju ostvarenih bodova na MMSE testu

5.4.3. Udio ispitanika koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena a da su one dokazane kognitivnim testovima

Nema značajne razlike između kontrolne i eksperimentalne skupine u udjelu ljudi koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena a da su one utvrđene MMSE testom. U eksperimentalnoj skupini 4 (13,33 %) osobe ispunjavaju te uvjete, a u kontrolnoj skupini 1 (3,33 %) osoba. Nasuprot tomu, postoji značajna razlika između dviju skupina ispitanika u udjelu ljudi koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena, a da su one utvrđene MoCA testom (test proporcija, $p = 0,04$). U eksperimentalnoj skupini takvih je 8 (26,67 %) osoba, a u kontrolnoj 2 (6,67 %) (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Udio ispitanika koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena, a da su one utvrđene kognitivnim testovima

	Broj ispitanika (%)			p*
	Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
MMSE test	4 (13,33)	1 (3,33)	5 (16,67)	0,18
MoCA test	8 (26,67)	2 (6,67)	10 (33,33)	0,04

* test proporcija

5.5. Podaci o hiposmiji

Prisutnost hiposmije ili anosmije značajno je češća u skupini osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti (test proporcija, $p < 0,001$). Hiposmija ili anosmija prisutna je kod 31 (51,67 %) osobe uključene u istraživanje, od kojih je 23 (76,67 %) oboljelih od Parkinsonove bolesti i 8 (26,67 %) iz kontrolne skupine (tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Podjela ispitanika koji nisu uspješno riješili test identifikacije mirisa

	Broj ispitanika (%)			p*
	Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
Hiposmija (test identifikacije mirisa)	23 (76,67)	8 (26,67)	31 (51,67)	< 0,001

* test proporcija

U skupini osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti nije pronađena značajna razlika u prisutnosti hiposmije/anosmije prema spolu (15 od 19 muškaraca (78,95 %) te 8 od 11 žena (72,73 %)), dobi, bračnom statusu, trajanju Parkinsonove bolesti, težini motoričkog deficita prema UPDRS III skali, stadiju bolesti prema mH&Y skali, prolaznosti na MMSE i MoCA testovima, broju ostvarenih bodova na MMSE i MoCA testovima kao ni prema testovima pojedinačnih funkcija u sklopu MMSE i MoCA testova. Tablica 5.6. sažeto prikazuje razlike u prisutnosti hiposmije prema ostalim varijablama unutar eksperimentalne skupine.

Tablica 5.6. Razlike u prisutnosti hiposmije prema ostalim varijablama unutar eksperimentalne skupine

	p*
Spol	0,49
Dob	0,27†
Bračni status	0,43
Trajanje bolesti	0,54‡
Težina motoričkog deficita prema UPDRS III skali	0,78†
Stadij bolesti prema modificiranoj H&Y skali	0,80
Prolaznost na MMSE testu	> 0,99
Prolaznost na MoCA testu	0,13
Ostvareni bodovi na MMSE testu	0,57‡
Ostvareni bodovi na MoCA testu	0,07†

* χ^2 test

† Studentov t-test

‡ Mann Whitney U test

U skupini osoba kontrolne skupine pronađena je značajno učestalija prisutnost hiposmije/anosmije kod osoba starije dobi (Studentov t-test, $p < 0,001$), kod osoba s manje ostvarenih bodova na MMSE testu (Mann Whitney U test, $p = 0,02$) i MoCA testu (Mann Whitney U test, $p = 0,005$) i kod osoba s manje ostvarenih bodova na nekim od testova pojedinačnih funkcija u sklopu oba navedena kognitivna testa: na testu funkcije odgođenog prisjećanja u sklopu MMSE testa (Mann Whitney U test, $p = 0,048$), testu crtanja u sklopu MMSE testa (χ^2 test, $p = 0,02$), testu funkcije odgođenog prisjećanja u sklopu MoCA testa (Mann Whitney U test, $p = 0,01$), zadatku precrtavanja kocke (χ^2 test, $p = 0,03$) i crtanja sata (Mann Whitney U test, $p = 0,03$) kao dijelova ispitivanja vizuospacijalnih/izvršnih funkcija u sklopu MoCA testa te na dijelu MoCA testa koji ispituje jezične funkcije (Mann Whitney U test, $p = 0,047$). Tablica 5.7. sažeto prikazuje razlike u prisutnosti hiposmije prema ostalim varijablama unutar kontrolne skupine.

Tablica 5.7. Razlike u prisutnosti hiposmije prema ostalim varijablama unutar kontrolne skupine

	p*
Dob	< 0,001†
Bodovi ostvareni na MMSE testu	0,02
Bodovi ostvareni na MoCA testu	0,005
MMSE test – odgođeno prisjećanje	0,048
MMSE test – crtanje	0,02‡
MoCA test – odgođeno prisjećanje	0,01
MoCA test – kocka	0,03‡
MoCA test – sat	0,03
MoCA test – jezične funkcije	0,047

* Mann Whitney U test

† Studentov t-test

‡ χ^2 test

Prisutna je značajna razlika između kontrolne i eksperimentalne skupine u udjelu ljudi koji subjektivno nisu svjesni postojanja hiposmije, a da je testom identifikacije mirisa ono utvrđeno (test proporcija, p = 0,02). U eksperimentalnoj skupini takvih je 13 (43,33 %) osoba, a u kontrolnoj skupini 5 (16,67 %) (tablica 5.8.).

Tablica 5.8. Udio ispitanika koji subjektivno nisu svjesni hiposmije, a da je ona utvrđena testom identifikacije mirisa

Broj ispitanika (%)			p*
Eksperimentalna skupina	Kontrolna skupina	Ukupno	
13 (43,33)	5 (16,67)	18 (30)	0,02

* test proporcija

6. RASPRAVA

Iako su za nju karkteristični, motorički simptomi ne javljaju se uvijek kao prvi simptomi IPD. Ponekad se čak i godinama prije njih pojave neki od nemotoričkih simptoma. Poremećaj percepcije njuha jedan je od njih. Nadalje, i kognitivne promjene pripadaju nemotoričkim simptomima u sklopu ove bolesti, no one se češće javljaju u njenom uznapredovalom stadiju. U ovom istraživanju pokušali smo utvrditi povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti i u zdravih osoba te usporediti zapažanja.

Provođenjem ovog istraživanja utvrđena je značajno veća prevalencija hiposmije/anosmije u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti (76,67 %) u usporedbi s kontrolnom skupinom (26,67 %). U drugim istraživanjima navodi se slična prevalencija olfaktorne disfunckije (19), dok se u nekima navodi i veća, do čak 90 % u osoba s dijagnozom Parkinsonove bolesti (6). Osim toga, drugi su znanstvenici u istraživanju provedenom na temu budućeg razvoja IPD u osoba s idiopatskom hiposmijom utvrdili da je 7 % osoba iz njihovog istraživanja 4 godine nakon početka istraživanja razvilo kliničke simptome IPD (20). U meta-analizi provedenoj na istu temu utvrđeno je da je hiposmija povezana s 3,84 puta većim rizikom za razvoj IPD (21).

MoCA test procjenjuje 7 kognitivnih funkcija: vizuospacijalne/izvršne, imenovanje, pamćenje/prisjećanje, pažnju, jezik, apstraktno mišljenje i orijentaciju. Broj bodova koji ukazuje na kognitivne promjene u ovom testu ostvarilo je 60 % ispitanika s dijagnozom IPD, nasuprot 46,67 % zdravih ispitanika, što ne čini statistički značajnu razliku. Ispitanici iz eksperimentalne skupine najbolje su riješili test orijentacije (prosječno 97,2 % ostvarenih bodova), a najlošije test spajanja brojeva i slova (prosječno 33,33 % ostvarenih bodova) u sklopu testa vizuospacijalnih/izvršnih funkcija. Ispitanici kontrolne skupine najbolje su riješili test orijentacije u kojem su svi ispitanici ostvarili maksimalan broj bodova, dok su najlošije riješili test spajanja brojeva i slova (prosječno 40 % ostvarenih bodova) u sklopu testa vizuospacijalnih/izvršnih funkcija. Druga istraživanja koja obuhvaćaju kognitivnu procjenu osoba s dijagnozom IPD MoCA testom utvrđuju slična zapažanja, s 57 % oboljelih koji su na MoCA testu ostvarili broj bodova koji ukazuje na postojanje kognitivnih promjena (22).

MMSE test procjenjuje 11 kognitivnih funkcija: registraciju, vremensku orijentaciju, prostornu orijentaciju, dosjećanje, računanje, imenovanje, ponavljanje, razumijevanje, čitanje, pisanje i crtanje. Broj bodova koji ukazuje na kognitivne promjene u ovom testu ostvarilo je 30 % ispitanika s dijagnozom IPD, nasuprot 23,33 % zdravih ispitanika te ni na temelju ovog testa nije utvrđena značajna razlika prema prisutnosti kognitivnih promjena između dviju skupina ispitanika. Ispitanici iz eksperimentalne skupine najbolje su riješili testove imenovanja i razumijevanja u kojima su svi ispitanici ostvarili maksimalan broj bodova, a najlošije test odgođenog prisjećanja (prosječno 33,33 % ostvarenih bodova). Ispitanici kontrolne skupine najbolje su riješili testove registracije, prostorne orijentacije, imenovanja, razumijevanja i čitanja u kojima su svi ostvarili maksimalan broj bodova, dok su najlošije riješili test odgođenog prisjećanja (prosječno 33,33 % ostvarenih bodova). U literaturi se navodi slično zapažanje, s 39 % osoba iz skupine oboljelih od IPD koji su na MMSE testu ostvarili broj bodova koji govori u prilog postojanju kognitivnih promjena (23).

U ovom istraživanju utvrđena je značajna razlika između udjela osoba koje subjektivno nisu svjesne postojanja kognitivnih promjena u vidu slabijeg pamćenja, a da je ono dokazano MoCA testom, što nije slučaj s MMSE testom. Nadalje, minimalan broj bodova na MMSE testu koji govori u prilog nepostojanju kognitivnog deficita ostvarilo je 44 (73,33 %) ispitanika uključenih u istraživanje, dok je isti uvjet na MoCA testu ostvarilo 28 (46,67 %) ispitanika. Mnogi izvori navode učinkovitost oba testa u procjeni kognitivnog deficita kod osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti kao i u općoj populaciji, no neki izvori navode superiornost MoCA testa u usporedbi s MMSE testom u predviđanju stvarnog kognitivnog deficita kod oboljelih od Parkinsonove bolesti (24).

Kod osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti unutar ove studije nema značajne razlike u prisutnosti hiposmije/anosmije prema spolu, dobi, bračnom statusu, trajanju Parkinsonove bolesti, stupnju Parkinsonove bolesti prema UPDRS III skali i mH&Y skali te prolaznosti i broju ostvarenih bodova na MMSE i MoCA testovima, kao ni na testovima pojedinačnih funkcija u sklopu navedenih testova. Druga istraživanja na ovu temu pronašla su povezanost između prisutnosti hiposmije/anosmije i kognitivnih promjena u vidu manjeg broja ostvarenih bodova u testovima poput MMSE, MoCA, CDT, SCWT i dr. (7, 25).

Hiposmija je jedan od ranih znakova IPD i često se javlja prije motoričkih simptoma. I kognitivne promjene mogu biti prisutne u ranoj fazi IPD, no one se češće javljaju u uznapredovaloj fazi bolesti, a njihovo javljanje u ranoj fazi govori u prilog nekom drugom stanju osim IPD (npr. LBD). Tako možemo objasniti relativno velik broj ljudi s hiposmijom bez kognitivnog deficita unutar eksperimentalne skupine.

Unutar kontrolne skupine nema značajne razlike u prisutnosti hiposmije između osoba koje su ostvarile minimalan broj bodova na MMSE i MoCA testovima koji govori u prilog nepostojanju kognitivnih promjena i osoba koje nisu ostvarile taj broj bodova, no hiposmija/anosmija značajno su češće prisutne kod starijih ispitanika, kod ispitanika koji su ostvarili manje bodova na MMSE testu (neovisno o pragu prolaznosti), kod onih koji su ostvarili manje bodova na testu odgođenog prisjećanja i crtanja unutar MMSE testa, onih koji su ostvarili manje bodova na MoCA testu (neovisno o pragu prolaznosti), onih koji su ostvarili manje bodova u zadatku crtanja sata u sklopu procjene vizuospacijalnih/izvršnih funkcija unutar MoCA testa te onih koji su ostvarili manje bodova u testu odgođenog prisjećanja u sklopu MoCA testa. Hiposmija se češće javlja u poodmakloj životnoj dobi (26), kao i kognitivni deficit (27), što ostavlja mogućnost nepovezanog javljanja obiju stanja u iste osobe otvorenom te je na ovu temu potrebno provesti dodatna istraživanja.

U ovom istraživanju utvrđena je prisutnost značajne razlike između kontrolne i eksperimentalne skupine u udjelu ljudi koji subjektivno nisu svjesni postojanja hiposmije, a da je olfaktornim testom ona utvrđena. U literaturi se navodi postojanje povezanosti gubitka svijesti o hiposmiji i blagog kognitivnog deficita u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti (28).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju ovog istraživanja ne može se zaključiti kako osobe oboljele od Parkinsonove bolesti s hiposmijom/anosmijom imaju izraženiji kognitivni deficit u usporedbi s ukupnom populacijom oboljelih. Istraživanje je pokazalo sličan udio osoba s kognitivnim promjenama na temelju rezultata MMSE i MoCA testova među ispitanicima eksperimentalne skupine s utvrđenom hiposmijom, među svim ispitanicima eksperimentalne skupine te među svim ispitanicima uključenim u istraživanje.

Nasuprot tomu, može se zaključiti da kod zdravih osoba postoji povezanost hiposmije i kognitivnih promjena te hiposmije i dobi. Hiposmija/anosmija su značajno češće prisutne kod starijih ispitanika, osoba koje su ostvarile manji broj bodova na MMSE i MoCA testovima, kao i na nekim od testova pojedinačnih funkcija unutar oba navedena testa.

Značajno je više osoba u skupini oboljelih od Parkinsonove bolesti koje subjektivno nisu svjesne postojanja kognitivnih promjena, a da je ono utvrđeno MoCA testom, što nije slučaj s MMSE testom. Osim toga, značajno je više osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti koje subjektivno nisu svjesne postojanja hiposmije, a da je ono utvrđeno testom identifikacije mirisa.

8. SAŽETAK

Cilj: Utvrditi zastupljenost i povezanost hiposmije s prisutnošću kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti, istražiti zastupljenost i povezanost hiposmije s kognitivnim promjenama u zdravih ispitanika te utvrditi koliki je udio bolesnika s Parkinsonovom bolešću i udio onih u skupini zdravih ispitanika koji subjektivno nisu svjesni prisustva hiposmije i/ili kognitivnih promjena, a da je objektivnim testovima utvrđeno postojanje istih.

Ustroj studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 30 ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti i 30 zdravih ispitanika. Kao instrumenti istraživanja korišteni su anketa koja ispituje sociodemografska obilježja ispitanika, MMSE test, MoCA test, test identifikacije mirisa, UPDRS III skala te mH&Y skala.

Rezultati: Hiposmija/anosmija značajno su češće prisutne u skupini oboljelih (test proporcija, $p < 0,001$). Ne postoji značajna razlika u kognitivnim funkcijama normosmičnih i hiposmičnih osoba iz skupine oboljelih (MMSE - χ^2 test, $p > 0,99$; MoCA – χ^2 test, $p = 0,13$). U kontrolnoj skupini hiposmija se javlja češće u osoba koje su ostvarile manji broj bodova na MoCA (Mann Whitney U test, $p = 0,005$) i MMSE (Mann Whitney U test, $p = 0,02$) testovima. Značajno je više osoba u skupini oboljelih koje subjektivno nisu svjesne postojanja kognitivnih promjena, a da su one utvrđene MoCA testom (test proporcija, $p = 0,04$) te je značajno više oboljelih koji subjektivno nisu svjesni postojanja hiposmije, a da je ono utvrđeno testom identifikacije mirisa (test proporcija, $p = 0,02$) u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo značajno veću prevalenciju hiposmije u oboljelih od Parkinsonove bolesti, povezanost hiposmije i dobi te hiposmije i kognitivnih promjena u zdravih osoba, dok povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u oboljelih nije utvrđena. Utvrđen je značajno veći udio oboljelih koji subjektivno nisu svjesni postojanja kognitivnih promjena, a da je ono utvrđeno MoCA testom, te značajno veći udio osoba u skupini oboljelih koje subjektivno nisu svjesne postojanja hiposmije, a da je ono utvrđeno testom identifikacije mirisa.

Ključne riječi: anosmija; hiposmija; kognitivne, promjene; MMSE; MoCA**;** Parkinsonova, bolest

9. SUMMARY

Association between hyposmia and cognitive decline in patients with Parkinson's disease

Objective: To determine the incidence and association of hyposmia with presence of cognitive decline in patients with Parkinson's disease, to research the incidence and correlation between hyposmia and cognitive decline in healthy subjects and to determine the proportion of both Parkinson's disease patients and healthy subjects who are subjectively unaware of the presence of hyposmia and/or cognitive decline that have been confirmed by objective testing.

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: The study included 30 patients with Parkinson's disease and 30 healthy subjects. As research instruments, survey examining sociodemographic characteristics of the subjects, the MMSE test, the MoCA test, odor identification test, the UPDRS III scale and the mH&Y scale were used.

Results: Hyposmia/anosmia were significantly more common in the group of Parkinson's disease patients (proportion test, $p < 0,001$). No significant difference in cognitive abilities was found between the normosmic and hyposmic subjects of the group of patients (MMSE - χ^2 test, $p > 0,99$; MoCA – χ^2 test, $p = 0,13$). Within the control group, hyposmia is significantly more common in those who scored fewer points on the MoCA (Mann Whitney U test, $p = 0,005$) and the MMSE (Mann Whitney U test, $p = 0,02$) tests. There were significantly more subjects in the group of patients than those in the control group who were subjectively unaware of the presence of cognitive decline and hyposmia that have been confirmed by the MoCA test (proportion test, $p = 0,04$) and odor identification test (proportion test, $p = 0,02$), respectively.

Conclusion: A higher prevalence of hyposmia in patients with Parkinson's disease, correlation between hyposmia and age and between hyposmia and cognitive decline in healthy subjects were found in this study, whilst correlation between hyposmia and cognitive decline in Parkinson's disease patients was not found. Significantly higher proportion of patients than that of the control group, who were subjectively unaware of the presence of cognitive decline and hyposmia that have been confirmed by the MoCA test and odor identification test, respectively, was found.

Key words: anosmia; cognitive, decline; hyposmia; MMSE; MoCA; Parkinson's, disease

10. LITERATURA

1. Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 2. izd. Sunderland: Sinauer Associates; 2010.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaManita AS, Mooney RD, i sur. ur. Neuroscience. 6. izd. Sunderland: Sinauer Associates; 2018.
3. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Clinical Neurology. 10. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Babacan Yildiz G, Asil T. Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Effects on Quality of Life. Noro Psikiyatr Ars. 2017;54:143-148.
5. Berkowitz AL. Large Clinical Neurology and Neuroanatomy. 1. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
6. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α-Synucleinopathy phenotypes. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20 Suppl 1:S62-S67.
7. Pekel NB, Yildiz D, Taymur İ, Budak E, Özmen S, Çapkur Ç, i sur. Associations Between Olfactory Impairment and Cognitive Functions in Patients with Parkinson Disease. Noro Psikiyatr Ars. 2019;57(3):216-221.
8. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson’s Disease. Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
9. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. J Neurochem. 2016;139 Suppl 1:318-324.
10. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(11):1288–1295.
11. Mao CJ, Wang F, Chen JP, Yang YP, Chen J, Huang JY, i sur. Odor selectivity of hyposmia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Clin Interv Aging. 2017;12:1637-1644.
12. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

13. Roos DS, Twisk JWR, Raijmakers PGHM, i sur. Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2019;126:1471–1478.
14. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. JAMA. 1993;269(18):2386-2391.
15. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment: influence of sociodemographic and health variables. Arch Clin Neuropsychol. 2012;27(2):165-175.
16. Verywell Health. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test for Dementia. Dostupno na adresi: https://www.verywellhealth.com/alzheimers-and-montreal-cognitive-assessment-moca-98617. Datum pristupa: 10.9.2021.
17. Armitage A. A Practical Guide to Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. 1. izd. New York: Springer; 2018.
18. Opara J, Małecki A, Małecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson`s disease. Ann Agric Environ Med. 2017;24(3):411-415.
19. Štenc Bradvica I, Mihaljević I, Butković-Soldo S, Kadojić D, Titlić M, Bradvica M, i sur. Transcranial sonography and the pocket smell test in the differential diagnosis between parkinson's disease and essential tremor. Neurol Sci 2015;36:1403-1410.
20. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(6):839-42.
21. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a Predictive Marker of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2019;3:753-786.
22. Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Klein C. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. Neurology. 2010;75(5):478.
23. Stenc Bradvica I, Janculjak D, Butkovic-Soldo S, Vladetic M. Cognitive dysfunction in idiopathic and vascular parkinsonism. Med Glas (Zenica). 2011;8(2):209-215.
24. Kandiah N, Zhang A, Cenina AR, Au WL, Nadkarni N, Tan LC. Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(11):1145-1148.
25. Kang SH, Lee HM, Seo WK, Kim JH, Koh SB. The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2016;368:374-378.

26. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. Allergy Asthma Proc. 2010;31(3):185-189.
27. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. Semin Hear. 2015;36(3):111-121.
28. Kawasaki I, Baba T, Takeda A, Mori E. Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016;22:74-79.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

Ime i prezime: Josip Puhanić

Mjesto i datum rođenja: Našice, 29. listopada 1996.

Adresa: Ulica Poljana 13B, Zoljan, 31500 Našice, Republika Hrvatska

Telefon: +385 99 669 6295

Adresa e-pošte: josip.puhanic1029@gmail.com

Obrazovanje:

Osnovna škola kralja Tomislava, Našice, 2003. – 2011.

Srednja škola Isidora Kršnjavoga, prirodoslovno-matematička gimnazija, Našice, 2011. – 2015.

Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, 2015. – 2021.

12. PRILOZI

Prilog 4.1. Anketni upitnik

Prilog 4.2. MMSE test

Prilog 4.3. MoCA test

Prilog 4.4. Test identifikacije mirisa

Prilog 4.5. UPDRS III bodovni sustav

Prilog 4.1. Anketni upitnik

Anketni upitnik vezan uz istraživanje Povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti

Poštovani,

Molim Vas da ispunite priloženi anketni upitnik u svrhu istraživanja pod nazivom Povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti. Anketa je podijeljena na dva dijela - informacije o ispitaniku i dio koji se tiče Vašeg dojma o prisustvu ili odsustvu kognitivnih promjena i promjena u osjetu njuha.

Unaprijed Vam se zahvaljujem na razumijevanju i sudjelovanju.

Josip Puhanić

1. Dob u godinama

_____

2. Spol

- ◯ Muški
- ◯ Ženski
- ◯ Ne želim se izjasniti

3. Bračni status

- ◯ Neudana/neoženjen
- ◯ Udana/oženjen
- ◯ Razvedena/razveden
- ◯ Udovica/udovac

4. Zanimanje

5. Vrijeme trajanja bolesti

6. Jeste li u posljednjih 6 mjeseci oboljeli ili preboljeli bolest uzrokovanu koronavirusom SARS-CoV-2?

- Da
- Ne

7. Bolujete li od akutnog ili kroničnog sinusitisa?

- Da
- Ne

Podaci o subjektivnom osjećaju prisustva gubitka njuha i kognitivnih promjena

8. Je li netko od Vaše obitelji ili bližnjih primijetio da Vi slabije pamtite?

- Da
- Ne

9. Jeste li Vi primijetili oslabljeno pamćenje?

- [ ] Da
- [ ] Ne

10. Jeste li primijetili da slabije osjetite mirise?

- [ ] Da, u posljednje vrijeme (tjedni, mjeseci)
- [ ] Da, kroz dulji vremenski period (godine)
- [ ] Ne

Prilog 4.2. MMSE test

MMSE 2

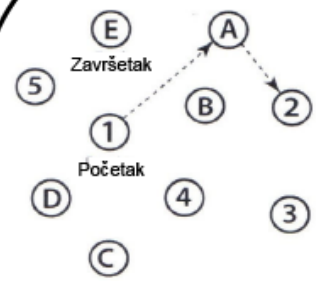
Ime i prezime	bodovi
Registracija sir-pouzdan-nakon	
Vremenska orijentacija godina godišnje doba mjesec dan u tjednu datum	
Prostorna orijentacija država županija grad/općina zgrada kat (broj sobe)	
Dosjećanje sir.-pouzdan-nakon	
Aritmetika 100- 7=	
Imenovanje	
Ponavljanje Danas je lijep, sunčan dan, ali previše topao.	
Razumijevanje krug četverokut trokut	
Čitanje ZATVORITE OČI	
Pisanje -rečenica ; napišite o tome gdje živite	
Crtanje	
ZBROJ	

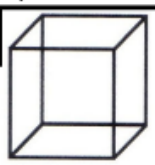
Prilog 4.3. MoCA test

MONTREALSKA LJESTVICA KOGNITIVNE PROCJENE
(MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT, MOCA)

IME I PREZIME:
Godine školovanja: Datum rođenja:
Spol: Datum:

VIZUOSPACIJALNE/ IZVRŠNE





Precrtati kocku

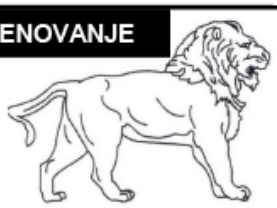
[ ] [ ]

Nacrtati SAT (jedanaest sati i deset minuta) (3 boda)

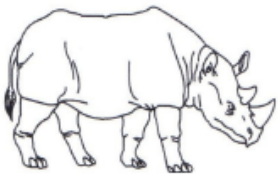
[ ] Oblik [ ] Brojke [ ] Kazaljke

___/5

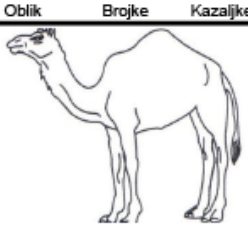
IMENOVANJE



[ ]



[ ]



[ ]

___/3

PAMĆENJE

Pročitati listu riječi, ispitanik ih treba ponoviti. Ponoviti dva puta i ako je već prvo ponavljanje bilo uspješno. Ispitati prisjećanje nakon 5 minuta.

	LICE	BARŠUN	CRKVA	IVANČICA	CRVENO
1. test					
2. test					

Nema bodova

PAŽNJA

Pročitati popis brojki. Ispitanik ih treba ponoviti po redu. [ ] 2 1 8 5 4
(1 broj/sek) Ispitanik ih treba ponoviti obrnutim redoslijedom [ ] 7 4 2

___/2

Pročitati popis slova. Ispitanik lagano lupne rukom svaki puta kada čuje slovo A. Bez bodova kod ≥ 2 pogreške.
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

___/1

Serijsko oduzimanje po 7 počevši od 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ili 5 točnih oduzimanja: **3 boda**; 2 ili 3 točna: **2 boda**; 1 točno: **1 bod**; 0 točnih: **0 bodova**

___/3

JEZIK

Ponovite: Samo znam da je danas na Ivanu red da pomaže. [ ]
Mačka se uvijek skrivala pod kaučem kada su psi bili u sobi. [ ]

___/2

Fluentnost: Navedite što je moguće više riječi u jednoj minuti koje počinju slovom S [ ]__ (N ≥ 11 riječi)

___/1

ABSTRAKTNO MIŠLJENJE

Sličnost npr. banane i naranče=voće [ ] vlak – bicikl [ ] sat - ravnalo

___/2

ODGOĐENO PRISJEĆANJE

Prisjećanje riječi	LICE [ ]	BARŠUN [ ]	CRKVA [ ]	IVANČICA [ ]	CRVENO [ ]	Bodovi SAMO za sjećanje bez podsjetnika
Podsjetnik kategorija						
Višestruki izbor						

___/5

Dopunske opcije

ORIENTACIJA

[ ] Datum [ ] Mjesec [ ] Godina [ ] Dan [ ] Mjesto [ ] Grad

___/6

© Z.Nasreddine MD Verzija 7.1 www.mocatest.org Normalan rezultat: ≥ 26/30

Hrvatski prijevod i prilagodba: dr I. Martinić Popović

Ispitivač: _____

UKUPNO ___/30
Dodati 1 bod ako ispitanik ima ≤ 12 god. školovanja

Prilog 4.4. Test identifikacije mirisa

Test osjeta njuha

Na sljedeća 3 pitanja odgovorite odabiranjem jednog od 4 ponuđena odgovora. Koji je miris u pitanju?

1. Miris 1

- [ ] Ruža
- [ ] Trava
- [ ] Vanilija
- [ ] Čokolada

2. Miris 2

- [ ] Kava
- [ ] Limun
- [ ] Dim
- [ ] Lavanda

3. Miris 3

- [ ] Rum
- [ ] Mentol
- [ ] Cimet
- [ ] Jagoda

Prilog 4.5. UPDRS III bodovni sustav

1. Govor
0 = normalan
1 = nešto oslabljeno izražavanje, dikcija i/ili sadržaj
2 = monoton, nejasno izgovaranje ali još uvijek razumljivo; srednje teško oštećeno
3 = značajno oštećen, teško razumljiv
4 = nerazumljiv

2. Mimika
0 = normalna
1 = minimalna hipomimija, može biti normalno "Poker lice"
2 = blaža, ali definitivna abnormalna smanjenost facijalne mimike
3 = umjerena hipomimija; usne su razdvojene neko vrijeme
4 = lice poput maske sa teškim ili kompletnim gubitkom mimike; usne su razdvojene ¼ inča ili više

3. Tremor u mirovanju
0 = odsutan
1 = lagan i nije stalno prisutan
2 = blage amplitude i perzistiranja. Ili umjeren u amplitudi, ali samo povremeno prisutan
3 = umjerene amplitude i prisutan većinu vremena
4 = izražene amplitude i prisutan većinu vremena

4. Akcioni ili posturalni tremor ruku
0 = odsutan
1 = lagan; prisutan pri akciji
2 = umjerene amplitude; prisutan pri akciji
3 = umjerene amplitude; prisutan i pri akciji i pri održavanju ruku
4 = izražene amplitude, otežava hranjenje

5. Rigiditet (procjenjen na pasivnim pokretima važnijih zglobova u bolesnika koji je opušten u sjedećem položaju; ignorirati fenomen zupčanika?)
0 = odsutan
1 = blag ili prisutan samo kada je aktiviran održavanjem ili pokretima ekstremiteta druge strane
2 = blag do umjeren
3 = izražen, ali se pun opseg kretnji može postići
4 = težak, opseg kretnji se može uz poteškoće postići

6. Kuckanje prstima (bolesnik kucka palac sa kažiprstom najbrže i najuspješnije što može, u najširoj mogućoj amplitudi , svaka ruka zasebno.)
0 = normalno
1 = blago usporeno i/ili reducirane amplitude
2 = umjereno oštećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati i povremene stanke tijekom aktivnosti.
3 = teško oštećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili prestanak u već započetom pokretu.
4 = teško može izvesti pokret na zahtjev

7. Pokreti ruke (bolesnik otvara i zatvara ruke u brzom slijedu, najvećom mogućom amplitudom, svaku ruku zasebno)
0 = normalno
1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude
2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tijekom pokretanja ruku.
3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu
4 = teško može izvesti zatraženo

8. Brzi alternirajući pokreti ruku (pronacija-supinacija pokreti ruku, vertikalni ili horizontalni, sa što većom mogućom amplitudom, svaka ruka zasebno)
0 = normalno
1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude
2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tokom pokretanja ruku.
3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu
4 = teško može izvesti zatraženo

9. Spretnost nogu (bolesnik lupka petom po podu u brzom slijedu, podižući cijelu nogu. Amplitude trebaju biti oko 3 inča)
0 = normalno
1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude
2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tokom pokretanja nogu.
3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu
4 = teško može izvesti zatraženo

10. Ustajanje iz stolice (bolesnik pokušava ustati iz metalne ili drvene stolice s naslonom sa rukama prekriženim na prsima)
0 = normalno
1 = sporo; ili uspijeva iz više od jednog pokušaja
2 = odguruje se o ručke stolice
3 = pada prema nazad i mora pokušati više od jedanput, ali se može ustati bez pomoći
4 = ne može se ustati bez pomoći

11. Stav
0 = normalno uspravan
1 = nije potpuno uspravan, blago pogrbljen stav; može biti normalan za stariju osobu
2 = umjereno pogrbljen stav, definitivno abnormalan; može se blago ispraviti prema jednoj strani
3 = teško pogrbljen stav s kifozom; može se umjereno ispraviti prema jednoj strani
4 = značajna fleksija sa ekstremno abnormalnim držanjem

12. Hod
0 = normalno
1 = hoda polako, može vući noge uz kratke koračaje, ali nema festinacija ili propulzije
2 = hoda s teškoćom, ali zahtjeva malu ili nikakvu pomoć; može imati nešto festinacija, kratke koračaje ili propulziju
3 = teško poremećen hod, zahtjeva pomoć
4 = ne može uopće hodati, čak ni uz pomoć

13. Stabilnost stava (odgovor na iznenadno, snažno odgurivanje prema nazad guranjem ramena dok se bolesnik ustaje sa otvorenim očima i nogama lagano razmaknutim. Bolesnik je pripremljen i može imati nekakve pripremne vježbe prije)
0 = normalno
1 = retropulzija, može se oporaviti bez pomoći
2 = odsutan posturalni odgovor; pada ako ga ne uhvati ispitivač
3 = veoma nestabilan, ima tendenciju spontanog gubitka balansa
4 = ne može stajati bez asistencije

14. Tjelesna bradikinezija ili hipokinezija (kombinacija usporenosti, oklijevanja, smanjenja amplituda kretnji ruku pri hodu, smanjena amplituda i siromaštvo pokreta općenito)
0 = nema
1 = minimalna usporenost, pokreti imaju namjerni karakter; može biti normalan za neke osobe. Mogu biti reducirane amplitude
2 = blaži stupanj usporenosti i siromaštva pokreta koji su definitivno abnormalni. Alternativno, neki su reducirane amplitude
3 = umjerena usporenost, siromaštvo ili mala amplituda pokreta
4 = značajna usporenost, siromaštvo ili mala amplituda pokreta