

# Razlika u težini motoričkih i nemotoričkih simptoma između bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog i kasnog početka

---

Horvat, Lovro

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:152:367533>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



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**

**Lovro Horvat**

**RAZLIKA U TEŽINI MOTORIČKIH I  
NEMOTORIČKIH SIMPTOMA IZMEĐU  
BOLESNIKA S PARKINSONOVOM  
BOLESTI RANOG I KASNOG POČETKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine**

**Lovro Horvat**

**RAZLIKA U TEŽINI MOTORIČKIH I  
NEMOTORIČKIH SIMPTOMA IZMEĐU  
BOLESNIKA S PARKINSONOVOM  
BOLESTI RANOG I KASNOG POČETKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Diplomski rad je ostvaren na Klinici za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentorica: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med.

Rad sadrži 23 listova i 5 tablica.

## **ZAHVALE**

Dragim roditeljima, majci Nađi i ocu Miroslavu, zahvaljujem se na potpori koju pružaju kroz cijeli moj život.

Poštovanoj mentorici, docentici Svetlani Tomić, zahvalan sam na ljubaznosti kojom se iskazala tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Parkinsonova bolest .....	1
1.1.1. Definicija .....	1
1.1.2. Epidemiologija .....	1
1.1.3. Patologija .....	1
1.1.4. Etiopatogeneza .....	1
1.1.5. Motorički i nemotorički simptomi .....	1
1.1.6. Podjela bolesnika ovisno o dobi početka Parkinsonove bolesti .....	3
1.1.7. Dijagnoza .....	3
1.1.8. Terapija .....	4
1.1.9. Prognoza .....	4
1.1.10. Prevencija .....	4
2. CILJEVI .....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj studije .....	6
3.2. Ispitanici .....	6
3.3. Metode .....	6
3.4. Statističke metode .....	7
4. REZULTATI .....	8
5. RASPRAVA .....	14
6. ZAKLJUČCI .....	17
7. SAŽETAK .....	18
8. SUMMARY .....	19
9. LITERATURA .....	20
10. ŽIVOTOPIS .....	23

## **1. UVOD**

### **1.1. Parkinsonova bolest**

#### **1.1.1. Definicija**

Parkinsonova bolest je sistemska neurodegenerativna bolest koja se kronično očituje motoričkim i nemotoričkim simptomima (1).

#### **1.1.2. Epidemiologija**

Prevalencija je 0,3 % u općoj populaciji. Incidencija iznosi 8 – 18 bolesnika na 100 000 stanovnika u jednoj godini. Prisutnost je veća kod muškaraca nego kod žena. Zahvaćeno je oko 1 % osoba koje su navršile 60. godinu i oko 3 % osoba koje su navršile 80. godinu (2).

#### **1.1.3. Patologija**

Protein alfa-sinuklein je glavna sastavnica unutarstaničnih inkluzija Lewyjevih neurita i tjelešaca. Posljedica njegove agregacije je neurodegeneracija. Redom se razvija u meduli oblongati, ponsu, mezencefalonu, diencefalonu i neokorteksu (3).

#### **1.1.4. Etiopatogeneza**

Uzroci su unutarnji (genske mutacije) i vanjski (teški metali, insekticidi, herbicidi, toksini, bunarska voda, ponavljani udarci u glavu, udar groma) (4). Stvaraju se reaktivni kisikovi radikali koji oštećuju mitohondrije. Uslijed patofizioloških promjena, difuzno po živčanom sustavu, dolazi do oštećenja funkcije neurona. Poremećena je sinteza brojnih neurotransmitera, uključujući dopamin, serotonin, acetilkolin i noradrenalin (1).

#### **1.1.5. Motorički i nemotorički simptomi**

Glavni motorički simptomi su bradikinezija, rigor, tremor i posturalna nestabilnost. Bradikinezija je usporeno izvođenje voljnih pokreta. Bolesnici s naporom izvode fine, simultane, ponovljene, sinkinetske i sekvencijalne pokrete. Očituje se mikrografijom, pseudosijalorejom zbog disfagije i hipomimije, otežanim ustajanjem sa stolice, okretanjem u krevetu i hodanjem po podlozi (motorički blokovi pri započinjanju pokreta, prelaženju prepreke i približavanju cilju) te poremećajima glasa (hipofonija), govora (dizartrija, palilalija, tahifemija, monotonija) i očnih pokreta (apraksija otvaranja kapaka, hipometrija sakada, poremećaj pokreta bulbusa prema gore, smetnje konvergencije) (1, 5). Rigor je

hipertonus distalne i proksimalne te agonističke i antagonističke muskulature. Javlja se tijekom cijele dužine pokreta. Očituje se semifleksijom trupa, ruku i nogu te fenomenima zupčastog kotača i savijanja olovne šipke (5). Akinetički tremor je drhtanje u mirovanju s niskom frekvencijom i velikom amplitudom. U početku se, povremeno izazvan nekim uzbuđenjem, javlja asimetrično na jednoj ruci. S vremenom se širi na kontralateralnu ruku te glavu, usne, čeljust i noge. Ne pojavljuje se kod nekih bolesnika. Nije prisutan tijekom spavanja. Očituje se pokretima koji izgledaju kao da bolesnik „mota duhan“, „broji novac“ ili „pravi pilule“ (1, 5). Posturalna nestabilnost obuhvaća smetnje balansa i ravnoteže. Javlja se s uznapredovanjem bolesti. Bolesnicima je teško održati uspravni položaj dok stoje i spriječiti padove naprijed ili nazad dok hodaju. Tijekom fenomena propulzije bolesnik će potrčati i, zbog sudaranja sa zidom ili hvatanja za predmete, zadobiti ozljede. Sporedni motorički simptomi su distonija, blefarospazam, pojačani refleks *m. orbicularis oculi* i terapijske fluktuacije (diskinezije, fenomeni *on-off* i *wearing off*) (1, 4, 5).

Nemotorički simptomi javljaju se ranije od motoričkih. Autonomni simptomi su termoregulatorni (prekomjerno ili oslabljeno znojenje), pupilomotorički, kardiovaskularni (ortostatska hipotenzija), gastrointestinalni (ageuzija, disfagija, mučnina, žgaravica, povraćanje, nadutost, rani osjećaj sitosti, opstipacija, konstipacija, parcijalna defekacija, fekalna inkontinencija), urogenitalni (nokturija, urgencija, hezitacija, polimikcija) i seksualni (impotencija, gubitak libida) (4, 5). Promjene skeletnih mišića su kompresivne neuropatije (sindrom karpalnog tunela s bolovima i parestezijama), deformiteti šaka (ulnarna devijacija, „parkinsonska ruka“ – ekstenzija u interfalangealnim zglobovima s fleksijom metakarpofalangealnih zglobova) i stopala (bolni i tranzitorni fleksijski spazmi), kifoskolioza, kamptokormija i periferni edemi (5). Psihički simptomi su apatija, depresija, anksioznost, deluzije, halucinacije, umor, panika, delirij, smetenost, anhedonija, poremećaji osobnosti i oštećenja kognitivnih funkcija (demencija, bradifrenija) (4). Senzorički simptomi su smetnje njuha (anosmija, hiposmija) i vida (dvoslike, smanjenost razlikovanja boja i osjetljivosti na kontraste) (6, 7). Smetnje sna su apneja, nesanica, fragmentirano spavanje, sindrom nemirnih nogu, prekomjerna dnevna pospanost, povremeno pomicanje udova tijekom sna i promjene ponašanja tijekom REM faze sna (nemirno noćno spavanje s pokretanjem dijelova tijela, „živim“ snovima i noćnima morama uz govor i viku) (8, 9). Kožne promjene su rozaceja, bulozni pemfigoid, maligni melanom i seboreični dermatitis (10).



### **1.1.6. Podjela bolesnika ovisno o dobi početka Parkinsonove bolesti**

Bolesnike se dijeli u nekoliko tipova. Jedna od podjela je i ovisno o dobi početka Parkinsonove bolesti. Parkinsonova bolest ranog početka se smatra kada simptomi nastanu prije 50. godine, a kasnog kada nastanu u 50. godini i poslije. Bolesnici se razlikuju prema genetičkoj predispoziciji, riziku komplikacija povezanih s levodopom, progresiji bolesti i kliničkim manifestacijama. Parkinsonovu bolest ranog početka karakterizira veća genetička predispozicija, povećani rizik komplikacija povezanih s levodopom i sporija progresija bolesti, a kasnog suprotno od navedenog (11, 12). U motoričkoj prezentaciji bolesnici s ranim početkom bolesti češće imaju jače izražen rigor i distoniju, rjeđe padaju i imaju manje izražene motoričke blokove, dok oni s kasnim češće imaju smetnje ravnoteže i hoda (12). Bolesnici s ranim početkom bolesti učestalo imaju sindrom nemirnih nogu i prekomjerno znojenje kao nemotoričke simptome. Bolesnici s kasnim početkom bolesti učestalo imaju sekreciju slina, smetnje njuha, nokturiju, smetnje pamćenja, nezainteresiranost za aktivnosti, halucinacije, smetnje koncentracije i pažnje, anksioznost i paniku, promjene libida i probleme u spolnom odnosu (11). Bolesnici s kasnim početkom bolesti češće imaju i smetnje sna (promjene ponašanja tijekom REM faze sna, nesanica, noćne more, prekomjerna dnevna pospanost, nemir tijekom sna) (12).

### **1.1.7. Dijagnoza**

Dijagnoza se postavlja na temelju uključujućih, isključujućih i podupirućih kliničkih dijagnostičkih kriterija. Uključujući kriteriji su bradikinezija i rigor i/ili akinetički tremor. Isključujući kriteriji su nedvosmisleni cerebelarni znakovi, motorički simptomi samo na donjim udovima, izostanak pozitivne reakcije na visoku dozu levodope, jasna ideomotorička apraksija udova ili progresivna afazija, uredni neuroslikovni nalaz presinaptičkih dopaminergičkih neurona, frontotemporalna demencija ili primarna progresivna afazija koje se očituju poremećajem ponašanja, vertikalna supranuklearna paraliza pogleda prema dolje ili selektivno usporavanje vertikalnih sakada prema dolje, motorički simptomi kao posljedica djelovanja blokatora dopaminergičkih receptora ili agensa za smanjenje koncentracije dopamina i nedvosmisleni kortikalni senzorički gubitak (grafestezija, stereognozija s netaknutim primarnim senzoričkim modalitetima). Podupirući kriteriji su smetnje njuha, akinetički tremor udova, levodopom izazvane diskinezije, pozitivna reakcija na dopaminergičke lijekove i scintigrafski dokazana srčana simpatička denervacija (13).

SPECT (engl. *single-photon emission computed tomography*) služi kao dodatna metoda u slučaju dvosmislenosti između idiopatske Parkinsonove bolesti i vaskularnog, medikamentnog ili drugog parkinsonizma. Vežanje radioliganda u bazalnim ganglijima bolesnika će biti sniženo, zato što je smanjena količina presinaptičkih transportera dopamina (pretraga DATScan) (1, 4).

### **1.1.8. Terapija**

Terapija je simptomatska. Na raspolaganju su medikamentni, rehabilitacijski i neurokirurški postupci (4). Medikamentni postupci uključuju primjenu levodope, agonista dopaminskih receptora (pramipeksol, ropinirol, rotigotin, apomorfīn), inhibitora monoaminoooksidaze (selegilin, rasagilin, safinamid, zonisamid), inhibitora katekol-*O*-metiltransferaze (entakapon, opikapon, tolkapon), amantadina i antagonist muskarinskih receptora (benztropin, triheksifenidil) (14). Kada bolest uznapređuje, koriste se Duodopa pumpa (levodopa se ubrizgava preko perkutane gastrostome u jejunum) i Apomorfinska pumpa (apomorfīn se ubrizgava supkutano) (4). Rehabilitacijski postupci su suportivni. U njih se ubrajaju radna, govorna i fizikalna terapija. Neurokirurški postupci se upotrebljavaju poslije medikamentnog liječenja koje se pokazalo neučinkovitim. Čine ih talamotomija (presijecanje neurona u talamusu) i duboka mozgovna stimulacija (postavljanje elektroda u globusu palidusu te subtalamičkoj i talamičkoj ventralnoj intermedijarnoj jezgri) (14).

### **1.1.9. Prognoza**

Parkinsonova bolest nije izlječiva. Ima stalnu i postupnu progresiju simptoma. Prije je dovodila do skraćenja životnog vijeka. Sadašnja terapija znatno ga produljuje i poboljšava kvalitetu življenja (4).

### **1.1.10. Prevencija**

Faktori koji smanjuju učestalost Parkinsonove bolesti su tjelesna aktivnost, pušenje cigareta, pijenje kave i hiperuricemija (1, 4).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

- ispitati razliku u težini motoričkih simptoma između Parkinsonove bolesti ranog početka i Parkinsonove bolesti kasnog početka
- ispitati razliku u težini autonomnih simptoma između Parkinsonove bolesti ranog početka i Parkinsonove bolesti kasnog početka
- ispitati razliku u učestalosti nemotoričkih simptoma između Parkinsonove bolesti ranog početka i Parkinsonove bolesti kasnog početka.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je koncipirano kao presječno (15).

#### 3.2. Ispitanici

Ispitanici su bili bolesnici s idiopatskom Parkinsonovom bolesti koji se liječe kroz ambulantu za bolesti poremećaja pokreta na Klinici za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Razdoblje prikupljanja podatka je bilo od 1. veljače do 1. travnja 2021. godine. U istraživanje su bili uključeni samo oni bolesnici koji su telefonski dali usmenu suglasnost za sudjelovanje.

#### 3.3 Metode

Za potrebe istraživanja bio je sastavljen upitnik u koji su uneseni demografski podaci (dob, spol, dužina trajanja bolesti, dob na početku pojave simptoma bolesti). Za procjenu težine motoričkih simptoma korišten je *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS III) kojim se boduje zasebno svaki motorički simptom (bradikinezija, tremor, rigor, posturalna stabilnost, hod, govor, mimika). Što je veći zbroj, teža je klinička slika. Ti podaci su dobiveni iz medicinske dokumentacije sa zadnje kontrole neurologa (16). Za ispitivanje autonomnih funkcija korišten je *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT). To je samoprocjenska ljestvica dizajnirana za otkrivanje postojanja i učestalosti simptoma od strane autonomnog živčanog sustava u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Upitnik pokriva šest različitih domena autonomnog živčanog sustava (termoregulatorne, pupilomotoričke, kardiovaskularne, gastrointestinalne, urinarne i seksualne funkcije) s ukupno dvadeset i tri pitanja. Odgovori se boduju za svaku domenu posebno, od nula do tri, ovisno o tome jesu li smetnje prisutne često, redovito, ponekad ili nikad, a što je veći ukupni dobiveni rezultat, to je teži stupanj autonomne disfunkcije. Konačni rezultat nalazi se na skali od nula do sto, pri čemu nula predstavlja najmanju, a sto najveću učestalost određenih autonomnih disfunkcija (17). Za testiranje nemotoričkih simptoma korišten je *Non-Motor Symptom Quest* (NMSQ). Sastoji se od trideset pitanja kojim se informira o prisutnosti nemotoričkih simptoma. Na pitanje o simptomu odgovara se s ne ili da. Što je veći broj pozitivnih odgovora, to je veći stupanj oštećenja nemotoričkih simptoma (18). Za procjenu težine stadija bolesti bolesnici su na osnovi *Hoehn and Yahr Scale* (H&Y) podijeljeni u dvije skupine: bolesnici s blagom do umjerenom Parkinsonovom bolesti (H&Y 1

– 2) i bolesnici sa srednje teškom do težom Parkinsonovom bolesti (H&Y 3 – 5). Podaci su bili iz medicinske dokumentacije s posljednje kontrole neurologa (19).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu raspodjelu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategoričkih varijabli testirane su  $\chi^2$ -testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim  $t$ -testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim  $U$ -testom. Korelacije su testirane korištenjem Spearmanovog ili Pearsonovog testa korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve  $P$ -vrijednosti su bile dvostrane. Razina značajnosti je bila postavljena na  $\alpha = 0,05$  (20). Za statističku analizu korišten je statistički program IBM SPSS Statistics (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

#### 4. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 53 ispitanika, od kojih 20 žena i 33 muškaraca, u dobi od 40. do 86. godine. 19 ispitanika (35,8 %) imalo je Parkinsonovu bolest ranog početka, a 34 ispitanika (64,2 %) Parkinsonovu bolest kasnog početka. Medijan dobi ispitanika iznosio je 68 godina uz interkvartilni raspon od 61,5 do 72 godine. Ispitanici s Parkinsonovom bolesti ranog početka imali su medijan trajanja bolesti 6 (3 – 12) godina, a ispitanici s Parkinsonovom bolesti kasnog početka 6 (2,75 – 8) godina. Obje ispitivane skupine (bolesnici s ranim početkom i bolesnici s kasnim početkom) nisu se statistički značajno razlikovale u medijanu dužine trajanja bolesti ( $P = 0,569$ ). (Tablica 1).

Tablica 1. Deskriptivna statistika dobi, dužine trajanja bolesti, težine motoričkih i nemotoričkih simptoma te ukupnog rezultata skale autonomnih funkcija i pojedinih subskala

	Medijan (IQR)
Dob	68 (61,5 – 72)
Dužina trajanja bolesti	6 (3 – 8,5)
UPDRS III	15 (9,5 – 22)
NMSQ	9,43 (5,383)
SCOPA-AUT	13 (8,5 – 21)
SCOPA-AUT termoregulatorni	2 (0,5 – 5)
SCOPA-AUT pupilomotorički	0 (0 – 1)
SCOPA-AUT kardiovaskularni	1 (0 – 2)
SCOPA-AUT gastrointestinalni	3 (1 – 4,5)
SCOPA-AUT urogenitalni	5 (2 – 7,5)
SCOPA-AUT seksualni	1 (0 – 4)

IQR – *interquartile range*; UPDRS III – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III*; NMSQ – *Non-Motor Symptom Quest*; SCOPA-AUT – *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction*

Nije uočena razlika u težini motoričkih simptoma i ukupnog rezultata SCOPA-AUT između ispitivanih skupina. Analizom subskala SCOPA-AUT je uočeno da su ispitanici s Parkinsonovom bolesti ranog početka imali izraženiji poremećaj kardiovaskularne funkcije u odnosu na ispitanike s Parkinsonovom bolesti kasnog početka ( $P = 0,007$ ). Ispitanici s Parkinsonovom bolesti ranog početka imali su nešto izraženije nemotoričke simptome bodovane sa skalom NMSQ (10,63 [6,166]) u odnosu na one s Parkinsonovom bolesti kasnog početka (8,76 [4,862]), ali je Studentov  $t$ -test pokazao da ta razlika nije bila statistički značajna ( $P = 0,229$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Razlika u težini motoričkih simptoma i skala autonomnih funkcija između skupina ovisno o dobi početka Parkinsonove bolesti (Parkinsonova bolest ranog početka naspram Parkinsonove bolesti kasnog početka)

	Parkinsonova bolest ranog početka medijan (IQR)	Parkinsonova bolest kasnog početka medijan (IQR)	$P^*$
UPDRS III	17 (13 – 25)	15 (8,5 – 21)	0,227
SCOPA-AUT	13 (8 – 24)	14 (8,75 – 20,5)	0,963
SCOPA-AUT termoregulatorni	4 (1 – 6)	2 (0 – 4)	0,077
SCOPA-AUT pupilmotorički	0 (0 – 3)	0 (0 – 1)	0,210
SCOPA-AUT kardiovaskularni	2 (0 – 2)	0 (0 – 1)	<b>0,007</b>
SCOPA-AUT gastrointestinalni	2 (0 – 4)	3 (1,75 – 5,25)	0,334
SCOPA-AUT urogenitalni	4 (2 – 6)	5,5 (2 – 8)	0,155
SCOPA-AUT seksualni	0 (0 – 3)	2 (0 – 5,25)	0,149

\* Mann-Whitneyev  $U$ -test; IQR – *interquartile range*; UPDRS III – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III*; SCOPA-AUT – *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction*

Nije uočena statistički značajna razlika u težini stadija bolesti u ovisnosti o tipu Parkinsonove bolesti (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika u težini stadija bolesti bodovano s *Hoehn and Yahr Scale* (H&Y) u ovisnosti o tipu Parkinsonove bolesti

	Parkinsonova bolest ranog početka	Parkinsonova bolest kasnog početka	<i>P</i> *
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	
Blaga do umjerena Parkinsonova bolest	14 (73,7%)	32 (94,1%)	
Srednje teška do teža Parkinsonova bolest	5 (26,3%)	2 (0,59%)	
Ukupno	19	34	0,084

\* Fisherov egzaktni test

Nije uočena različita distribucija spola u ovisnosti o početku bolesti (Tablica 4).

Tablica 4. Distribucija spola ovisno o tipu Parkinsonove bolesti

	Parkinsonova bolest ranog početka	Parkinsonova bolest kasnog početka	<i>P</i> *
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	
Žene	8 (42,1%)	12 (35,3%)	
Muškarci	11 (57,9%)	22 (64,7%)	
Ukupno	19	34	0,624

\*  $\chi^2$ -test



Oboljeli od Parkinsonove bolesti ranog početka češće su imali prekomjernu dnevnu pospanost ( $P = 0,044$ ) i promjene ponašanja tijekom REM faze sna ( $P = 0,041$ ) u odnosu na oboljele od Parkinsonove bolesti kasnog početka (Tablica 5).

Tablica 5 (prvi dio). Razlika u pojavnosti nemotoričkih simptoma ovisno o tipu Parkinsonove bolesti

	Parkinsonova bolest ranog početka <i>N</i> (%)	Parkinsonova bolest kasnog početka <i>N</i> (%)	<i>P</i> *
Sekrecija sline			
• ne	12 (63,2 %)	19 (55,9 %)	0,773 <sup>¥</sup>
• da	7 (36,8 %)	15 (44,1 %)	
Smetnje njuha			
• ne	11 (57,9%)	24 (70,6 %)	0,380 <sup>¥</sup>
• da	8 (42,1%)	10 (29,4%)	
Smetnje gutanja			
• ne	15 (78,9 %)	25 (64,1 %)	0,749*
• da	4 (21,1 %)	9 (26,5 %)	
Mučnina i povraćanje			
• ne	15 (78,9 %)	30 (88,2 %)	0,436*
• da	4 (21,1 %)	4 (11,8 %)	
Zatvor			
• ne	16 (84,2 %)	22 (64,7 %)	0,205*
• da	3 (25,8 %)	12 (35,3 %)	
Bijeg stolice			
• ne	17 (89,5 %)	31 (91,2 %)	1,000*
• da	2 (10,5 %)	3 (8,8 %)	
Djelomična evakuacija stolice			
• ne	12 (63,2 %)	23 (67,6 %)	0,770 <sup>¥</sup>
• da	7 (36,8 %)	11 (32,4 %)	
Urgencija mokrenja			
• ne	10 (52,6 %)	15 (44,1 %)	0,580 <sup>¥</sup>
• da	9 (47,4 %)	19 (55,9 %)	
Nokturija			
• ne	7 (36,8 %)	11 (32,4 %)	0,770 <sup>¥</sup>
• da	12 (63,2 %)	23 (67,6 %)	

\* Fisherov egzaktni test; <sup>¥</sup>  $\chi^2$ -test

Tablica 5 (drugi dio). Razlika u pojavnosti nemotoričkih simptoma ovisno o tipu Parkinsonove bolesti

	Parkinsonova bolest ranog početka N (%)	Parkinsonova bolest kasnog početka N (%)	P*
Bolovi			
• ne	10 (52,6 %)	20 (58,8 %)	0,775 <sup>¥</sup>
• da	9 (47,4 %)	14 (41,2 %)	
Mršavljenje			
• ne	16 (84,2 %)	28 (82,4 %)	1,000*
• da	3 (15,8 %)	6 (17,6 %)	
Smetnje pamćenja			
• ne	9 (47,4 %)	22 (64,7 %)	0,256 <sup>¥</sup>
• da	10 (52,6 %)	12 (35,3 %)	
Nezainteresiranost za aktivnosti			
• ne	11 (57,9 %)	26 (76,5 %)	0,215 <sup>¥</sup>
• da	8 (42,1 %)	8 (23,5 %)	
Halucinacije			
• ne	19 (100 %)	31 (91,2 %)	0,545*
• da	0 (0 %)	3 (8,8 %)	
Smetnje koncentracije i pažnje			
• ne	11 (57,9 %)	20 (58,8 %)	1,000 <sup>¥</sup>
• da	8 (42,1 %)	14 (41,2 %)	
Depresija			
• ne	7 (36,8 %)	20 (58,8 %)	0,158 <sup>¥</sup>
• da	12 (63,2 %)	14 (41,2 %)	
Anksioznost i panika			
• ne	7 (36,8 %)	20 (58,8 %)	0,158 <sup>¥</sup>
• da	12 (63,2 %)	14 (41,2 %)	
Promjene libida			
• ne	15 (78,9 %)	25 (73,5 %)	0,507*
• da	4 (21,1 %)	9 (26,5 %)	
Problemi u spolnom odnosu			
• ne	15 (78,9 %)	25 (73,5 %)	0,749*
• da	4 (21,1 %)	9 (26,5 %)	

\* Fisherov egzaktni test; <sup>¥</sup>  $\chi^2$ -test

Tablica 5 (treći dio). Razlika u pojavnosti nemotoričkih simptoma ovisno o tipu Parkinsonove bolesti

	Parkinsonova bolest ranog početka N (%)	Parkinsonova bolest kasnog početka N (%)	P*
Ortostatska hipotenzija			
• ne	10 (52,6 %)	23 (67,6 %)	0,377 <sup>¥</sup>
• da	9 (47,4 %)	11 (32,4 %)	
Padovi			
• ne	15 (78,9 %)	31 (91,2 %)	0,234*
• da	4 (21,1 %)	3 (8,8 %)	
Prekomjerna dnevna pospanost	7 (36,8 %)	23 (67,6 %)	<b>0,044<sup>¥</sup></b>
• ne	12 (63,2 %)	11 (32,4 %)	
• da			
Nesanice ili noćna buđenja			
• ne	7 (36,8 %)	19 (55,9 %)	0,254 <sup>¥</sup>
• da	12 (63,2 %)	15 (44,1 %)	
Živi snovi ili noćne more			
• ne	13 (68,4 %)	26 (76,5 %)	0,535 <sup>¥</sup>
• da	6 (31,6 %)	8 (23,5 %)	
Promjene ponašanja tijekom REM faze sna	7 (36,8 %)	30 (88,2 %)	<b>0,041*</b>
• ne	12 (63,2 %)	4 (11,8 %)	
• da			
Sindrom nemirnih nogu			
• ne	10 (52,6 %)	19 (55,9 %)	1,000 <sup>¥</sup>
• da	9 (47,4 %)	15 (44,1 %)	
Edemi nogu			
• ne	12 (63,2 %)	19 (55,9 %)	0,773 <sup>¥</sup>
• da	7 (36,8 %)	15 (44,1 %)	
Prekomjerno znojenje			
• ne	9 (47,4 %)	25 (73,5 %)	0,077 <sup>¥</sup>
• da	10 (52,6 %)	9 (26,5 %)	
Dvoslike			
• ne	17 (89,5 %)	30 (88,2 %)	1,000*
• da	2 (10,5 %)	4 (11,8 %)	
Deluzije			
• ne	18 (94,7 %)	33 (97,1 %)	1,000*
• da	1 (5,3 %)	1 (2,9 %)	

\* Fisherov egzaktni test; <sup>¥</sup>  $\chi^2$ -test

## 5. RASPRAVA

U našem istraživanju na bolesnicima s idiopatskom Parkinsonovom bolesti pokušali smo ispitati razliku u kliničkoj prezentaciji motoričkih i nemotoričkih simptoma između dva tipa Parkinsonove bolesti ovisno o dobi početka bolesti (Parkinsonova bolest ranog početka naspram Parkinsonove bolesti kasnog početka). Skupine se nisu statistički značajno razlikovale prema dužini trajanja bolesti, čime smo isključili mogući utjecaj dužine trajanja neurodegenerativnog procesa na kliničku prezentaciju. Nismo uočili predilekciju spola za ranu ili kasnu pojavu bolesti. Statistički značajne rezultate našli smo za poremećaj kardiovaskularne funkcije, prekomjernu dnevnu pospanost i promjene ponašanja tijekom REM faze sna u bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog početka. Nismo uočili ni razliku u težini motoričkih simptoma ni razliku u stadijima bolesti između bolesnika u ovisnosti o skupinama. Poremećaj kardiovaskularne funkcije u bolesnika s ranim početkom bolesti povezan je s intrakardijalnom i ekstrakardijalnom noradrenergičkom simpatičkom denervacijom te zatajenjem arterijskog barorefleksa. Kao posljedice takve patologije nastaju ortostatska i postprandijalna hipotenzija, labilnost krvnog tlaka i hipertenzija pri ležanju te umor i netolerancija na tjelovježbu (22, 23). Po Braaku, denervacija nastaje zbog neurodegeneracije (3). Špica i suradnici, za razliku od naših rezultata, nisu našli poremećaj kardiovaskularne funkcije ni kod bolesnika s ranim ni kod bolesnika s kasnim početkom bolesti (11). Prekomjerna dnevna pospanost i promjene ponašanja tijekom REM faze sna su najraniji nemotorički simptomi. Javljaju se i dvadesetak godina prije pojave prvih motoričkih simptoma (4). Prekomjerna dnevna pospanost ima multifaktorsku etiologiju te nastaje kao posljedica neurodegeneracije, utjecaja antiparkinsonika i ostalih razloga (apneja, nokturija, napetost, prekomjerna konzumacija nikotina i kofeina) (3, 4, 21). Svaki antiparkinsonik uzrokuje neki oblik poremećaja spavanja (21). Antiparkinsonici koji su potentniji u izazivanju prekomjerne dnevne pospanosti kao štetnog i neželjenog učinka su dopaminski agonisti. Prednost te skupine lijekova je u tome što odgađaju pojavu terapijskih fluktuacija te se stoga preporučuju kod bolesnika mlađe životne dobi kod kojih se očekuje dulje razdoblje liječenja (4). Nuspojave ostalih antiparkinsonika, poput nesanice, agitacije, ekscitacije, anksioznosti, noćnih mora i noćne budnosti, narušavaju kvalitetu sna s posljedičnom prekomjernom dnevnom pospanosti. Pomoći mogu atipični antipsihotici klozapin, kvetiapin, olanzapin i risperidon (21). Dopaminergički neuroni u nigrostrijatalnom putu djeluju inhibicijski i odgovorni su za motoriku, a u nukleusu akumbensu i ventralnoj tegmentalnoj areji djeluju

ekscitacijski i važni su za budnost. Serotonin se oslobađa u diencefalonu i velikom mozgu na završecima vlakana jezgara rafe koje se projiciraju iz mjesta na granici ponsa i medule oblongate. Ima inhibicijsku ulogu kojom potiče normalno spavanje. Gigantocelularni neuroni retikularne formacije su kolinergički s ekscitacijskim učinkom na budnost (24). Po Braaku, dopaminergička, serotoninergička i kolinergička neurodegeneracija dovest će do motoričkih simptoma i smetnji sna, uključujući i prekomjernu dnevnu pospanost (3). Mehanna i Jankovic navode da bolesnici s kasnim početkom bolesti češće imaju smetnje sna, odnosno prekomjernu dnevnu pospanost (12). Za razliku od ovih rezultata i rezultata našeg istraživanja, druga istraživanja su pokazala da prekomjerna dnevna pospanost nije prisutna ni kod bolesnika s ranim ni kod bolesnika s kasnim početkom bolesti (11, 25). Promjene ponašanja tijekom REM faze sna su parasomnija. Abnormalna motorička aktivnost obilježena je govorom i pokretima udova kojih bolesnik nije svjestan, pa može ozlijediti sebe i osobu s kojom dijeli spavaće mjesto (9). Za normalno atoničko spavanje u REM fazi važni su noradrenergički neuroni lokusa ceruleusa na spoju ponsa i mezencefalona. Živčana vlakna iz tog područja šire se po cijelom mozgu. Noradrenalin većinom pobuđuje mozak te mu povećava aktivnost (24). Parasomnije se javljaju u bolesnika s narkolepsijom i neurodegenerativnim bolestima. Kod bolesnika s ovim poremećajem sna kontraindicirani su triciklički antidepresivi te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Dijagnosticiraju se polisomnografijom. Liječe se melatoninom i klonazepamom (8, 9). Špica i suradnici nisu našli promjene ponašanja tijekom REM faze sna ni kod bolesnika s ranim ni kod bolesnika s kasnim početkom bolesti (11). Za razliku od naših rezultata, druga istraživanja su pokazala da su promjene ponašanja u REM fazi sna prisutne kod bolesnika s kasnim početkom bolesti (12, 25, 26). I Goldstein i Jain u svojim studijama navode da se promjene ponašanja tijekom REM faze sna i poremećaj kardiovaskularne funkcije mogu pojaviti zajedno (22, 23). Objašnjenje za to leži u činjenici da su i neuroni lokusa ceruleusa (zaduženi za regulaciju sna) i postganglijski simpatički neuroni (zaduženi za funkciju kardiovaskularnog sustava) noradrenergički (24). Poznato je da klinički tijek Parkinsonove bolesti nije uniforman te postoje razlike u brzini procesa neurodegeneracije i obrascu širenja patološkog procesa. Na temelju naših rezultata možemo zaključiti da bolesnici s ranim početkom bolesti imaju ranije zahvaćen noradrenergički sustav u odnosu na one s kasnim početkom bolesti. Što se tiče prekomjerne dnevne pospanosti, za koju smo uočili da je češće bila prisutna u bolesnika s ranim početkom bolesti, ona je moguće vezana za češću upotrebu dopaminskih agonista koja se u ovih bolesnika primjenjuje češće i u većim dozama u odnosu

na bolesnike s kasnim početkom bolesti. Rezultate našeg istraživanja potrebno je interpretirati sa zadržkom zbog ograničenja u vidu malog statističkog uzorka. Osim toga, nije rađena objektivna analiza funkcije kardiovaskularnog sustava (testiranje kardiovaskularnog autonomnog živčanog sustava), već je sve temeljeno na upitniku. Postoji mogućnost da su bolesnici, zbog neugodnosti tijekom ispitivanja o spolnom i duševnom zdravlju, davali neistinite odgovore. S obzirom na stečeni dojam da vlada manjak literature o težini motoričkih i nemotoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog početka, predlaže se o toj temi pokretanje novih istraživanja.

### 6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i stečenih rezultata može se doći do sljedećih zaključaka:

- obje ispitivane skupine ne razlikuju se u dužini trajanja bolesti
- nema razlike u težini motoričkih simptoma između Parkinsonove bolesti ranog početka i Parkinsonove bolesti kasnog početka
- u bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog početka češće je prisutan poremećaj kardiovaskularne funkcije u odnosu na one s Parkinsonovom bolesti kasnog početka
- u bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog početka češće su prisutni prekomjerna dnevna pospanost i promjene ponašanja tijekom REM faze sna
- nema razlike u težini stadija bolesti u ovisnosti o tipu Parkinsonove bolesti
- nema različite distribucije spola u ovisnosti o početku Parkinsonove bolesti.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati razliku u učestalosti nemotoričkih simptoma te u težini autonomnih i motoričkih simptoma između bolesnika s Parkinsonovom bolesti ranog početka i bolesnika s Parkinsonovom bolesti kasnog početka.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 53 bolesnika koji su se liječili od idiopatske Parkinsonove bolesti na Klinici za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Za istraživanje je konstruiran upitnik gdje su se unosili podaci o dobi, spolu, dužini trajanja bolesti i dobi na početku pojave simptoma bolesti. Za procjenu težine motoričkih simptoma korišten je *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS III), za procjenu težine autonomnih simptoma korišten je *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT), za procjenu učestalosti nemotoričkih simptoma korišten je *Non-Motor Symptom Quest* (NMSQ) i za procjenu težine stadija bolesti korišten je *Hoehn and Yahr Scale* (H&Y).

**Rezultati:** Istraživanje je pokazalo da su bolesnici s Parkinsonovom bolesti ranog početka češće imali poremećaj kardiovaskularne funkcije ( $P = 0,007$ ), prekomjernu dnevnu pospanost ( $P = 0,044$ ) i promjene ponašanja tijekom REM faze sna ( $P = 0,041$ ). Nije uočena razlika u dužini trajanja bolesti, spolnoj distribuciji, težini motoričkih simptoma i težini stadija bolesti između ispitivanih skupina.

**Zaključak:** Bolesnici oboljeli od Parkinsonove bolesti ranog početka češće imaju poremećaj kardiovaskularne funkcije, prekomjernu dnevnu pospanost i promjene ponašanja tijekom REM faze sna.

**Ključne riječi:** kasni početak bolesti; motorički simptomi; nemotorički simptomi; Parkinsonova bolest; rani početak bolesti



## 8. SUMMARY

*Difference in severity of motor and non-motor symptoms between young-onset and late-onset Parkinson's disease patients*

**Objectives:** To examine the difference in the frequency of non-motor symptoms and in the severity of autonomic and motor symptoms between patients with young-onset Parkinson's disease and patients with late-onset Parkinson's disease.

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

**Participants and methods:** The study involved 53 patients treated for idiopathic Parkinson's disease at the Clinic of Neurology at the Clinical Hospital Center Osijek. A questionnaire was constructed for the research, where data on age, sex, duration of the disease and age at the beginning of the onset of disease symptoms were entered. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (UPDRS III) was used to assess the severity of motor symptoms, *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT) was used to assess the severity of autonomic symptoms, *Non-Motor Symptom Quest* (NMSQ) was used to assess the frequency of non-motor symptoms, and *Hoehn and Yahr Scale* (H&Y) was used to assess the severity of the disease stages.

**Results:** The study showed that patients with young-onset Parkinson's disease were more likely to have cardiovascular dysfunction ( $P = 0.007$ ), excessive daytime sleepiness ( $P = 0.044$ ), and REM sleep behaviour disorder ( $P = 0.041$ ). No difference in disease duration, sexual distribution, severity of motor symptoms, and severity of disease stages was observed between the study groups.

**Conclusion:** Patients with young-onset Parkinson's disease are more likely to have cardiovascular dysfunction, excessive daytime sleepiness, and REM sleep behaviour disorder.

**Keywords:** late-onset of disease; motor symptoms; non-motor symptoms; Parkinson's disease; young-onset of disease

**9. LITERATURA**

1. Tomić S. Korelacija između težine kognitivnog deficita i težine motoričkih simptoma u bolesnika s Parkinsonovom bolešću [Doktorska disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2011.
2. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 2;10(4):a033118.
3. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121-34.
4. Tomić S. Parkinsonova bolest: priručnik za bolesnike. 1. izd. Osijek: Buđenje – udruga bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti; 2016.
5. Soldo SB. Neurorehabilitacijska i restauracijska neurologija. 1. izd. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2013.
6. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):515-525.
7. Savitt J, Aouchiche R. Management of Visual Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S49-S56.
8. Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1480-1494.
9. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, Montplaisir J, Boeve B. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Aug 30;4(1):19.
10. Niemann N, Billnitzer A, Jankovic J. Parkinson's disease and skin. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jan;82:61-76.
11. Spica V, Pekmezović T, Svetel M, Kostić VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):131-7.
12. Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Aug;65:39-48.

13. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601.
14. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020 Feb 11;323(6):548-560.
15. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, i sur. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70.
17. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord.* 2004 Nov;19(11):1306-12.
18. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, i sur. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006 Jul;21(7):916-23.
19. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, i sur. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9):1020-8.
20. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 1988.
21. Katzung B i sur. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
22. Goldstein DS, Holmes C, Lopez GJ, Wu T, Sharabi Y. Cardiac sympathetic denervation predicts PD in at-risk individuals. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jul;52:90-93.

23. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis.* 2012 Jun;46(3):572-80.
24. Guyton AC i sur. *Medicinska fiziologija: udžbenik.* 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
25. Zhou MZ, Gan J, Wei YR, Ren XY, Chen W, Liu ZG. The association between non-motor symptoms in Parkinson's disease and age at onset. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Oct;115(10):2103-7.
26. Mahale R, Yadav R, Pal PK. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young- and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med.* 2014 Jun;15(6):642-6.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

**Ime i prezime:** Lovro Horvat

**Mjesto i vrijeme rođenja:** Hamburg, 10. 6. 1994.

**Prebivalište:** Miroslava Kraljevića 22, 33 520 Slatina

**Elektronička pošta:** lovro.horvat@mefos.hr

**Broj mobilnog telefona:** 091 958 2112

### OBRAZOVANJE

2014. – 2022. Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2009. – 2013. Gimnazija Petra Preradovića, Virovitica

2001. – 2009. Osnovna škola Josipa Kozarca, Slatina

### ZNANJA I VJEŠTINE

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

**Rad na računalu:** internet, Microsoft Office, IBM SPSS Statistics