

Ocjenske ljestvice za Parkinsonovu bolest

Deljak, Elizabet

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:295972>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Elizabet Deljak

Ocjenske ljestvice za Parkinsonovu bolest

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis oznaka i kratica

- PB (PD) – Parkinsonova bolest (eng. *Parkinson's Disease*)
- PET – eng. *positron emission tomography* – pozitronska emisijska tomografija
- SPECT– eng. *single photon emission computed tomography* – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija
- UPDRS – eng. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
- HY – eng. *the Hoehn and Yahr Clinical Staging*
- SE-ADL – eng. *The Schwab and England Scale*
- SŽS – središnji živčani sustav
- AB – Alzheimerova bolest
- SN – *substantia nigra*
- SNpc – *substantia nigra pars compacta*
- MSA – multipla sistemska atrofija
- PSP – progresivna supranuklearna paraliza
- REM – eng. *rapid eye movement*
- LB – eng. *Lewy body*
- DLB – demencija Lewyevih tjelešaca
- FOG – eng. *freezing of gait*
- RBD – eng. *REM sleep behaviour disorder*
- MDS – eng. *The Movement Disorder Society* - Međunarodno društvo za PB i poremećaje pokreta
- MIBG – metaiodobenzilguanidinska scintigrafija
- MRI – eng. *Magnetic resonance imaging* – magnetska rezonancija
- CT – eng. *computed tomography* – kompjutorizirana tomografija
- DWI-MRI – eng. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging*
- DaTSCAN – eng. *dopamine transporter SCAN*

- ET – esencijalni tremor
- DAT – eng. *membrane dopamine transporter* – membranski dopaminski prijenosnik
- DBS – eng. *deep brain stimulation* – duboka mozgovna stimulacija
- MAO-B – eng. *Monoamine oxidase type B* – monoamino-oksidaza B
- COMT – eng. *catechol-O-methyltransferase* – katekol-O-metiltransferaza
- NMDA – eng. *N-methyl-D-aspartate* – N-metil-D-aspartat
- MDS-UPDRS – eng. *MDS-sponsored UPDRS revision*
- nM-EDL – eng. *non-Motor Experiences of Daily Living*
- DDS – eng. *dopamine dysregulation syndrome* – sindrom dopaminske disregulacije
- M-EDL – eng. *motor Aspects of Experiences of Daily Living*
- ADL – eng. *activities of daily living*
- WRS – eng. *Webster Rating Scale*
- CURS – eng. *Columbia University Rating Scale*
- NUDDS – eng. *Northwestern University Rating Scale*
- PDQ-39 – eng. *the Parkinson's Disease Questionnaire*
- NMSS – eng. *the Non-Motor Symptoms assessment scale for Parkinson's disease*
- SCOPA-S – eng. *the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - sleep scale*
- PDSS-2 – eng. *Parkinson's Disease Sleep Scale*
- NS – eng. *night-time sleep*
- DS – eng. *daytime sleepiness*
- KPPS – eng. *King's Parkinson's disease pain scale*
- QoL – eng. *Quality of life*
- HrQoL PD – eng. *Health-Related Quality-of-Life Scales in PD*
- SIP – eng. *Sickness Impact Profile*
- SF-36 – eng. *Short-Form Health Status Survey*
- PDQL – eng. *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire*
- MMS – eng. *Mini Mental State Examination*

- HADS – eng. *Hospital Anxiety and Depression Scale*
- MADRS – eng. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*
- FSS – eng. *Fatigue Severity Scale*
- MFIS – eng. *Modified Fatigue Impact Scale*

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Parkinsonova bolest.....	2
4.1. Epidemiologija.....	3
4.2. Etiologija.....	4
4.3. Patofiziologija i patologija.....	5
4.4. Klinička slika.....	6
4.4.1. Motorički simptomi.....	6
4.4.2. Nemotorički simptomi.....	8
4.5. Dijagnoza.....	9
4.6. Liječenje.....	10
4.6.1. Farmakoterapija.....	11
4.6.2. Neurokirurško liječenje.....	12
4.6.3. Drugi nefarmakološki oblici liječenja.....	12
5. Ocjenske ljestvice za Parkinsonovu bolest.....	14
5.1. UPDRS - Jedinstvena ocjenska ljestvica za procjenu Parkinsonove bolesti.....	15
5.2. Hoehn-Yahr ocjenska ljestvica.....	21
5.3. Schwab-Englandova ADL ocjenska ljestvica.....	23
5.4. Websterova ocjenska ljestvica.....	24
5.5. Columbia University ocjenska ljestvica.....	25
5.6. Northwestern University ocjenska ljestvica.....	25
5.7. PDQ-39 ocjenska ljestvica.....	26
5.8. NMS ocjenska ljestvica.....	27
5.9. SCOPA-S i PDSS-2 ocjenske ljestvice.....	28

5.10.	Kingova ocjenska ljestvica za bol u PB	29
5.11.	Ocjenske ljestvice koje se odnose ne kvalitetu života u PB.....	29
6.	Zaključak	32
7.	Zahvale	33
8.	Literatura	34
9.	Životopis.....	40

1. Sažetak

Naslov rada: Ocjenske ljestvice za Parkinsonovu bolest

Autor: Elizabet Deljak

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, ocjenske ljestvice , UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), procjena, onesposobljenost

Parkinsonova bolest (PB) je druga najčešća neurodegenerativna bolest obilježena karakterističnim simptomima i znakovima parkinsonizma koji nastaju kao posljedica propadanja dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri i posljedičnog manjka dopamina. Glavni motorički simptomi PB uključuju bradikinezu, tremor, rigor i posturalnu nestabilnost. Osim motoričkih, za PB je karakterističan širok spektar nemotoričkih simptoma poput depresije, demencije, poremećaja govora, poremećaja spavanja te autonomne disfunkcije. Dijagnoza PB je klinička, temeljena na prisutnim znakovima parkinsonizma, a slikovne metode kao što su pozitronska emisijska tomografija (eng. *positron emission tomography* – PET) ili jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. *single photon emission computed tomography* – SPECT) koriste se za potvrdu dijagnoze i razlikovanje PB od drugih sličnih bolesti. Liječenje PB je simptomatsko pa su kontrola motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života bolesnika osnovni terapijski ciljevi.

Ocjenske ljestvice imaju važnu ulogu u kliničkoj praksi jer omogućuju procjenu stupnja težine bolesti, praćenje i predviđanje daljnjeg razvoja bolesti te procjenu učinkovitosti terapije za svakog bolesnika posebno. Općenito se one mogu podijeliti na one koje se odnose na motoričke manifestacije te na one koje ocjenjuju nemotoričke simptome. Međutim, najbolje rezultate i precizan uvid u zdravstveno stanje bolesnika moguće je dobiti tek njihovom kombinacijom. Najpoznatija i najkorištenija među njima je tzv. Jedinствена ocjenska ljestvica za procjenu PB (eng. *the Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS) koja ocjenjuje i motoričke i nemotoričke simptome. Za nju je provedeno najviše kliničkih ispitivanja koja dokazuju njezinu visoku unutarnju konzistentnost i pouzdanost, umjerenu do dobru valjanost te stabilnu strukturu. Osim UPDRS sličnu valjanost i pouzdanost još pokazuju Hoehn-Yahrova (HY) i Schwab-Englandova ljestvica (SE-ADL).

2. Summary

Title: Rating scales for Parkinson's disease

Author: Elizabet Deljak

Keywords: Parkinson's disease, rating scales, UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), assessment, disability

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease characterized by classical motor features of parkinsonism associated with the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and dopamine deficiency. The classical motor symptoms of PD include bradykinesia, rest tremor, muscular rigidity and postural impairment. Apart from the typical motor symptoms, PD is characterized by a wide range of different non-motoric symptoms like depression, dementia, speech disorders, sleep disorders and autonomic dysfunction. Clinical diagnosis of PD is based on the presence of parkinsonian motor features and dopaminergic imaging with positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT) are used to confirm the diagnosis and to distinguish PD from other similar diseases. Available medications for PD only treat symptoms of the disease trying to control motor features and to improve the quality of life of patients.

Parkinson's rating scales have an important role in clinical practice. They are used to assess the degree of disease-related disability, for monitoring and predicting further progression of the disease and to help to evaluate the efficiency of the therapeutic procedures. Generally, they can be divided into those related to motor manifestations and to those evaluating non-motoric symptoms. However, the best results and an accurate insight into the patient's health condition can only be obtained by their combination. The most well established and widely used rating scale is the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS, which combines elements of both motor and nonmotor scales. Many clinical trials have proven that the UPDRS demonstrates high internal consistency and reliability, shows moderate to good validity and has a stable factor structure. The second two most used rating scales are the Hoehn-Yahr Scale (HY) and Schwab and England Scale (SE-ADL), which demonstrate similar validity and reliability as the UPDRS.

3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je druga najčešća progresivna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) s visokom učestalošću u starijoj životnoj dobi. Bolest je obilježena karakterističnim simptomima i znakovima koji nastaju kao posljedica propadanja dopaminergičkih neurona u dijelu mozga odgovornog za kontrolu pokreta zvanom crna tvar (*substantia nigra* - SN). Manjak neuroprijenosnika dopamina u bazalnim ganglijima dovodi do nastanka poremećaja kretanja obilježenog klasičnim motoričkim simptomima koji uključuju rigor, akinetički tremor, bradikinezu i posturalnu nestabilnost. Navedeni motorički simptomi nisu jedinstveni za PB, već se javljaju i u drugim bolestima i stanjima koje objedinjuje pojam parkinsonizam. Osim motoričkih, za PB karakteristično je javljanje cijelog niza nemotoričkih simptoma poput depresije, poremećaja spavanja, demencije i poremećaja govora, koji zahtijevaju pomoć različitih medicinskih specijalnosti te koordiniran terapijski pristup. Simptomatsko liječenje čini osnovu liječenja PB pa su poboljšanje kvalitete života i kontrola motoričkih simptoma osnovni terapijski ciljevi. Upotrebljavaju se različiti lijekovi koji povišuju razinu dopamina ili lijekovi s izravnim djelovanjem na dopaminske receptore u mozgu.

Novija su istraživanja pokazala da su u PB pored dopamina važni i drugi neuroprijenosnici te da osim bazalnih ganglija bolest zahvaća i druge dijelove mozga. Dokazano je da u nastanku PB osim okolišnih čimbenika u nekih bolesnika ulogu ima genetsko naslijeđe te se danas PB definira kao sporo progresivna neurodegenerativna bolest, nastala kao posljedica složene interakcije okolišnih i genskih čimbenika, obilježena širokim spektrom simptoma. (1)

Cilj ovog rada je prikazati najčešće korištene ocjenske ljestvice u PB kojim se procjenjuje stupanj težine bolesti, a pomažu u liječenju i prognoziranju daljnjeg razvoja bolesti.

4. Parkinsonova bolest

PB je kronična progresivna neurodegenerativna bolest SŽS, karakterizirana propadanjem dopaminergičkih neurona kompaktnog dijela crne tvari (substantia nigra pars compacta - SNpc). (1) PB je poslije Alzheimerove bolesti (AB) druga najčešća neurodegenerativna bolest SŽS s relativno visokom prevalencijom u starijoj životnoj dobi koja kod starijih od 60 iznosi 1%-2%. (2) Kliničke znakove i simptome bolesti je kao neurološki sindrom prvi opisao londonski liječnik James Parkinson 1817. u eseju o „drhtavoj paralizi“ (eng. *An Essay on the Shaking Palsy*). (3)

Unatoč intenzivnim istraživanjima, etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Danas je prihvaćena pretpostavka da bolest nastaje kao rezultat interakcije genskih i okolišnih čimbenika, a velika se uloga pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te oksidativnom stresu. (4)

Glavni simptomi PB su rigor, bradikineza, tremor u mirovanju i posturalna nestabilnost, s karakterističnim zahvaćanjem samo jedne strane tijela (asimetrija) u početku bolesti. Istu ili sličnu kliničku sliku nalazimo u nekim drugim rjeđim bolestima, poput multiple sistemske atrofije (MSA) i progresivne supranuklearne paralize (PSP), koje ubrajamo u skupinu atipičnog parkinsonizma. Za razliku od PB koja je primarna bolest SŽS-a nepoznatnog uzroka (idiopatska), pojam sekundarnog parkinsonizma odnosi se na parkinsonizme poznatog uzroka. Takvi su primjerice parkinsonizam uzrokovan lijekovima (ijatrogeni parkinsonizam), upalom, traumom te vaskularni parkinsonizam. (5)

Premda se PB ubraja u poremećaje pokreta, uz karakteristične motoričke simptome javljaju se i brojni nemotorički poremećaji poput demencije, depresije, senzoričkih problema, smetnji spavanja, autonomnih poremećaja (urinarna inkontinencija, konstipacija) te različitih poteškoća s govorom. S napredovanjem bolesti dolazi do ozbiljnog narušavanja kvalitete života bolesnika, koji u najtežem slučaju postaju u potpunosti ovisni o tuđoj pomoći.

4.1. Epidemiologija

PB je najčešća bolest u skupini stanja svrstanih u poremećaje pokreta, te je poslije AB druga najčešća kronična neurodegenerativna bolest SŽS. (6) Procjenjuje se da zahvaća oko 0.3% opće populacije, pri čemu muškarci imaju 1.5 puta viši rizik obolijevanja u odnosu na žene. Prevalencija PB raste s dobi, koja je ujedno i najvažniji čimbenik rizika za razvoj PB, te ona kod ljudi starijih od 60 iznosi 1%-2%, dok je kod ljudi s 85 i više godina dvostruko viša te iznosi 3.5%. (2) Godišnja incidencija PB također raste s dobi i iznosi 5 do 35 novooboljelih na 100.000 pojedinaca, s najčešćim nastupom simptoma u dobi od 55-60 godina. PB pogađa i mlađu populaciju – čak 10% oboljelih je u dobi mlađoj od 50 godina. (7)

Osim razlike u prevalenciji PB s obzirom na dob i spol, primijećena je i razlika u odnosu na rasu i etničku pripadnost. Prevalencija PB tako je viša kod bijelaca i Latinoamerikanaca nego kod Azijata i Afrikanaca. To može biti posljedica kombinacije genetskih i okolišnih čimbenika, ali i nejednakog izbora dijagnostičkih kriterija i istraživanja u svijetu koji onemogućuju točnu usporedbu rezultata. (8)

Procjenjuje se da je u svijetu 7 do 10 milijuna oboljelih od PB, te da se u Europi i SAD-u godišnje prijavi 60 000 – 100 000 novih slučajeva. Očekuje se da će u budućnosti broj oboljelih rasti s obzirom na starenje populacije i dulji očekivani životni vijek. (9)

Posve točan broj oboljelih od PB u Republici Hrvatskoj (RH) nije poznat, ali se procjenjuje da iznosi između 10 000 i 15 000, iako je broj vjerojatno i veći zbog velikog postotka slučajeva koji ostanu nedijagnosticirani. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u RH su 2016. godine preminule 372 osobe zbog posljedica PB, od čega je 200 osoba bilo muškog, a 172 osobe ženskog spola. (10)

4.2. Etiologija

Točan uzrok nastanka PB još uvijek je nepoznat. Aktualna je tzv. „multifaktorijalna hipoteza“ prema kojoj se PB razvija uslijed složene interakcije genskih i okolišnih čimbenika. (11) Najvažniji pojedinačni čimbenik rizika je starija životna dob, a u druge nepromjenjive čimbenike rizika ubraja se muški spol i bijela rasa.

Okolišni čimbenici koji se povezuju s povećanim rizikom nastanka PB uključuju izlaganje herbicidima i uporabu pesticida, izloženost teškim metalima, život u ruralnim sredinama, konzumaciju bunarske vode, prethodne ozljede glave te poremećaje REM (eng. *rapid eye movement*) faze sna. Pesticidi obuhvaćaju različite kemijske spojeve među kojima je jedino za parakvat dokazano da ovisno o dozi i trajanju izloženosti raste rizik za PB. S druge strane, postoje čimbenici za koje se misli da vjerojatno smanjuju rizik nastanka PB, među kojima se nalaze nikotin, konzumacija kofeina, uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), alkohola i blokatora kalcijevih kanala. (4)

Genski čimbenici su osobito važni kod ranog nastupa bolesti. Najmanje 15-20% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na PB ili tremor. Do danas su otkrivene razne genske mutacije i identificirano je 18 genskih lokusa koji se povezuju s nastankom PB. Ipak, genske mutacije imaju ključnu ulogu samo kod ranog oblika PB koji čini manje od 10% svih slučajeva PB. (12) Zbog toga gensko testiranje nije dio rutinske dijagnostičke obrade i još uvijek nema izravni utjecaj na terapiju, čemu se nadamo u budućnosti.(7) Mutacije šest genskih lokusa su dokazano povezane s nastankom familijarnog parkinsonizma (SNCA – kodira protein alfa-sinuklein, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK2 i ATP 132A). Postoje pretpostavke kako dolazi do nenormalnog nakupljanja proteina, mitohondrijske disfunkcije i nastanka oksidativnog stresa, ali točan mehanizam kojim genske mutacije utječu na razvoj PB do danas nije poznat. (11)

Nedostatak precizno definiranih i konzistentnih zaključaka o utjecaju pojedinih okolišnih čimbenika zbog različitih dijagnostičkih kriterija i medicinskih nalaza, te različite metodologije istraživanja u različitim zemljama svijeta, ostavlja prostora za daljnja kompleksna istraživanja s jasno definiranim kriterijima, da bi se u svjetlu medicine temeljene na dokazima, mogli usuglasiti konačni stavovi. (4)

4.3. Patofiziologija i patologija

Patofiziologija PB do danas nije u potpunosti istražena, ali su poznati osnovni mehanizmi koji dovode do razvoja tipičnih simptoma. Najvažniji patološki proces pri tom je degeneracija dopaminergičkih neurona SN, koja vremenom dovodi i do propadanja strijatalnih neurona i putamena. Danas je poznato da patološke promjene nastaju godinama prije pojave simptoma i postavljanja dijagnoze, te da su patološkim procesom pogođene višestruke neuroanatomske strukture, a ne samo nigrostrijatalno područje. (13)

Bazalni gangliji moduliraju pokrete putem dva osnovna puta – to su direktni put koji pojačava motoričku aktivnost (ekscitacijski put) i indirektni put koji smanjuje motoričku aktivnost (inhibicijski put). Ključnu ulogu u održavanju ravnoteže djelovanja tih putova imaju dopaminergički neuroni SNpc. Simptomi PB javljaju se tek kad je oštećeno više od 50% dopaminergičkih neurona. Smatra se da nedostatak dopamina u PB dovodi do neravnoteže u aktivnosti navedenih putova u korist indirektnog (inhibicijskog) puta, a dovodi i do kompenzatornog porasta acetilkolina u strijatumu. Sve zajedno doprinosi inhibiciji talamusa i motoričkog korteksa čime se objašnjava pojava tipičnih hipokinetičkih simptoma parkinsonizma (bradikinezija, rigidnost). (7)

Pored gubitka dopaminergičkih neurona u SNpc, drugo važno neuropatološko obilježje u PB je prisutnost tzv. Lewyjevih tjelešaca (eng. *Lewy body* – LB) u neuronima.(14) LB su citoplazmatska eozinofilna inkluzijska tjelešca građena od neuralnog i glijalnog proteina fibrilarne strukture alfa-sinukleina kojeg kodira gen SNCA.(15,16) PB stoga spada u skupinu bolesti nazvanih alfa-sinukleopatije, u koju još pripadaju demencija s LB (DLB) i MSA. Danas postoji nekoliko hipoteza o neurotoksičnom djelovanju alfa-sinukleina. Jedna od pretpostavljenih mogućnosti uključuje formiranje ionskih kanala na neuralnoj membrani s posljedičnim povećanim ulaskom kalcijevih iona u stanicu, dok druga hipoteza povezuje alfa-sinuklein sa smanjenom mitohondrijskom aktivnošću.(15,17) Novija istraživanja ukazuju na prisutnost i određenih patoloških znakova karakterističnih za AB, a to su prisutnost beta-amiloidnih plakova i neurofibrilarnih tau-proteinskih snopića. Njihov nalaz korelira s bržim nastankom demencije kod oboljelih od PB.

Prema Braakovu istraživanju postoji šest stadija neuropatološke progresije PB. Prva dva stadija čine tzv. premotoričku fazu bolesti jer su obilježeni samo nemotoričkim simptomima, u prvom redu poremećajima njuha, spavanja, opstipacijom i depresijom. U prvom stadiju LB prisutna su u olfaktornom živcu i donjem dijelu produžene moždine, a u drugom u locusu ceruleusu i raphe jezgrima. Treći stadij obilježen je pojavom motoričkih simptoma, kada lezije

zahvaćaju SN. U ostala tri stadija dolazi do zahvaćanja mezokorteksa i neokorteksa i posljedičnog nastupa znakova demencije.(18) Ovakav način širenja lezija ide u prilog predloženom prion-like mehanizmu progresije PB, što potvrđuje i naknadna pojava LB u fetalnim dopaminergičkim presadcima u strijatumu oboljelih od PB.(19,20) Danas su mnoga istraživanja usmjerena na proučavanje osi mozak – crijeva zbog mogućeg perifernog nastanka bolesti (preko nosa ili želuca) i širenja u SŽS preko sinapsi iz enteričkog živčanog sustava, kao posljedica izlaganja različitim toksinima, bakterijama i drugim patogenima.(21)

Osim navedenih, velika se pozornost pridaje tzv. oksidativnoj hipotezi po kojoj se uzrok neurodegeneracije nalazi u oksidativnom stresu i nastanku slobodnih radikala kao posljedici mitohondrijske disfunkcije. U prilog takvom patogenetskom mehanizmu ide činjenica da je SN bogata željezom i kao takva pogodna za nastanak slobodnih radikala, a razvojem PB smanjuje se količina glutationa (antioksidans) što doprinosi oksidativnom oštećenju bazalnih ganglija. (22)

4.4. Klinička slika

Klinička slika PB, unatoč postojanju tipičnih simptoma, pokazuje veliku individualnu varijabilnost u nastupu, intenzitetu i progresiji motoričkih i nemotoričkih simptoma. Zbog takve heterogenosti kliničke slike, često se empirijski PB dijeli u dva glavna podtipa za koje je pretpostavljeno da se razlikuju u brzini progresije, ali i u etiologiji i patogenezi, iako novije studije ukazuju na to da je riječ samo o različitim stadijima iste bolesti. (23) Ti podtipovi uključuju: tremor-dominantnu PB (s relativnom odsutnošću drugih motoričkih simptoma) i tremor-nedominantnu PB (dominiraju bradikineza, rigidnost i posturalna nestabilnost). Često se navodi i treći mješoviti podtip. (24)

4.4.1. Motorički simptomi

Dominantni simptomi poremećaja motorike prvenstveno uključuju bradikinezu, akinetički tremor, rigidnost i posturalnu nestabilnost.(25)

Bradikineza označuje osiromašenje i generaliziranu usporenost kretanja te je najkarakterističniji simptom PB iako je prisutna i u drugim poremećajima, uključujući depresiju. Bolesnici se najčešće žale na „slabost“, „umor“ te poteškoće u planiranju, započinjanju i

izvršenju voljnih pokreta. (26) Bradikineza se obično najprije očituje kao usporenost u izvođenju uobičajenih dnevnih aktivnosti, osobito onih koje zahtijevaju pokrete fine motorike (npr. zakopčavanje gumba, vezanje cipela). Druge značajke bradikineze uključuju gubitak spontanih pokreta, smanjenu gestikulaciju tijekom govora i treptanje te hipomimiju kao gubitak facijalne ekspresije. Stoga je bradikineza jedan od najuočljivijih simptoma PB, a dokazuje se ispitivanjem brzih alterirajućih pokreta (dijadohokineza), pri čemu se osim usporenosti primjećuje i smanjena amplituda pokreta (disdijadohokineza, adijadohokineza). (27,28)

Akinetički tremor ili tremor u mirovanju je čest i lako prepoznatljiv simptom PB, prisutan kod 70% bolesnika. U početku bolesti asimetrično zahvaća jednu stranu tijela (unilateralan je) frekvencijom od 4-6 Hz. Najčešće pogađa distalne dijelove ekstremiteta, ali se može očitovati i kao tremor brade, usne ili jezika. Za razliku od esencijalnog tremora, oboljeli od PB rijetko kad imaju tremor glave ili vrata. Tipičan je „tremor kotrljanja kuglice“ ili „tremor brojanja novčanica“ pri čemu palac dodiruje kažiprst dok se pomiču u suprotnim smjerovima. Tremor je najizraženiji u mirovanju, pojačava ga emocionalno uzbuđenje, slabi tijekom izvođenja pokreta, a nestaje u snu. (29–31)

Rigidnost označava pojačan tonus (otpor) prilikom izvođenja pasivnih kretnji, prisutan kod 90% bolesnika. Mišići prilikom ispitivanja pasivnih kretnji pokazuju podjednak otpor pa se dobije dojam „savijanja olovne cijevi“. Ukoliko je prisutan i tremor onda se pri ispitivanju tonusa mišića zapaža „fenomen zupčanika“ zbog isprekidanosti pasivne kretnje. Rigidnost često može biti udružena s boli, a bolno rame je ponekad prva manifestacija PB iako tada često bude pogrešno dijagnosticirana kao artritis ili burzitis. (25,32,33)

Posturalna nestabilnost je značajka kasnog stadija PB, a nastaje uslijed slabljenja posturalnih refleksa koji normalno štite osobu od padova kod promjene položaja. (25) Stoga pojava posturalne nestabilnosti kod bolesnika nedugo nakon pojave drugih znakova parkinsonizma, pobuđuje sumnju na drugi oblik parkinsonizma (PSP ili MSA). (34) Posturalna nestabilnost je zajedno s naglom nemogućnošću kretanja (eng. *freezing of gait* – FOG) najčešći uzrok padova kod oboljelih od PB i tako jedan od motoričkih poremećaja koji najviše narušava kvalitetu života oboljelih. Osim povećanog rizika za padove i njihove komplikacije (npr. prijelomi), posturalna nestabilnost je udružena i sa strahom od pada, smanjenim kretanjem i suzdržavanjem od tjelesne aktivnosti, društvenom izolacijom i općenito lošijom kvalitetom života. (35)

Drugi motorički simptomi PB koji nastaju kao rezultat preklapanja i progresije navedenih glavnih simptoma uključuju: hipomimiju (lice poput maske), smanjeno treptanje i gestikuliranje tijekom govora, disartriju, blokiranje kretnji ili nagli gubitak kretnji (eng. *freezing*) koji obično pogađaju donje ekstremitete, ali mogu biti pogođeni i gornji ekstremiteti i vjeđe. (7,25) Osim

navedenih mogu se javiti i nagla nemogućnost kretanja (FOG), hod sitnim koracima (festinacija) uz redukciju sukretnji pri hodu, hipofonija (smanjena modulacija i volumen glasa), mikrografija (sitan rukopis), pognut stav i drugi posturalni deformiteti poput anterokolisa ili kamptokormije (eng. *bent spine syndrome* – savijanje donjeg dijela leđa prema naprijed) u uznapređovalom stadiju bolesti. (25,36)

4.4.2. Nemotorički simptomi

Nemotorički simptomi PB najčešće su prisutni godinama prije pojave motoričkih simptoma, a s trajanjem bolesti narušavaju bolesnikovu kvalitetu života čak i više od motoričkih. Mnogi od njih nisu posljedica gubitka dopaminergičkih neurona, nego se povezuju s drugim neuroprijenosnicima (npr. serotonin, noradrenalin) i dijelovima mozga izvan SN. Nemotorički simptomi obično dobro odgovaraju na terapiju, ali je problem što često ostanu neprepoznati od strane liječnika i samog bolesnika. (37) U ovu skupinu simptoma ubrajamo kognitivne i bihevioralne poremećaje, autonomnu disfunkciju, poremećaje spavanja te senzorne poremećaje.

U skupinu autonomnih poremećaja ubrajaju se ortostatska hipotenzija zbog smanjene simpatičke aktivnosti prema srcu, konstipacija zbog smanjenog motiliteta crijeva, sijaloreja, poremećaji znojenja, erektilna disfunkcija i urinarna inkontinencija i urgencija. (25)

Kognitivna disfunkcija obuhvaća više poremećaja. Bolesnici se žale na gubitak pamćenja i poteškoće s donošenjem odluka. Demencija, koja je prisutna u više od 50% bolesnika, obilježje je kasnog stadija bolesti i povezuje se s prisutnošću LB u neokorteksu (stadiji 5 i 6 po Braaku).(18) Najčešći poremećaj raspoloženja u PB je depresija pri čemu su bolesnici sniženog raspoloženja i anhedonični. Anksiozni poremećaj se kod oboljelih od PB najčešće očituje kao opći anksiozni poremećaj ili kao panični poremećaj. Osim navedenih, bolesnici mogu pokazivati različite oblike impulzivnog ponašanja što se očituje kao žudnja za slatkišima, patološko kockanje, kompulzivno kupovanje i drugi oblici kompulzivnog ponašanja. (25,38)

Poremećaji spavanja javljaju se kod 80% bolesnika s PB. Najčešći među njima su: pretjerana pospanost, napadaji spavanja, insomnija i poremećaj REM faze spavanja. Poremećaj REM faze spavanja (eng. *Rapid eye movement sleep behaviour disorder* - RBD) obilježen je gubitkom normalne atonije tijekom spavanja i posljedičnim nenormalnim ponašanjima tijekom spavanja što uključuje prićanje, smijanje, udaranje, skakanje i slične

dramatične i nasilne radnje. Pojedinci s izoliranim RBD imaju povišen rizik za razvoj PB, pa se RBD danas smatra rizičnim čimbenikom za nastanak neurodegenerativne bolesti. (38–40)

Među senzornim poremećajima u PB najčešća je olfaktorna disfunkcija (hiposmija, anosmija), obično prisutna puno prije pojave motoričkih simptoma. Neke studije ukazuju na to da bi hiposmija mogla biti rani biljeg PB, ali je često neprepoznata od strane samih bolesnika. Vidni poremećaji koji se mogu javiti u sklopu PB uključuju hipometriju i poremećaje kolornog vida. (41)

Ukoliko se zajedno jave hiposmija, konstipacija, anksioznost, depresija i poremećaji sna (RBD) govorimo o prodromalnoj fazi PB. Međunarodno društvo za PB i poremećaje pokreta (eng. *The Movement Disorder Society – MDS*) donijelo je posebne dijagnostičke kriterije za tu fazu PB, kako bi se našle osobe s višim rizikom i u ranoj fazi bolesti kada bi primjena potencijalno neuroprotektivnih sredstava imala smisla. (42,43)

4.5. Dijagnoza

Dijagnoza PB postavlja se klinički. MDS je donijelo kliničko dijagnostičke kriterije za dijagnozu PB (eng. *MDS-PD Criteria*) koji se revidiraju u skladu s novim otkrićima te stoga imaju veliku validnost. Prema tim kriterijima iz 2015.godine, klinička se dijagnoza PB zasniva na postojanju glavnih motoričkih simptoma parkinsonizma – bradikineza u kombinaciji s rigidnosti i/ili akinitečkim tremorom. Dodatni kriteriji koji podržavaju dijagnozu (potporni kriteriji) uključuju: dobar odgovor na levodopu, prisutnost diskinezija uzrokovanih levodopom, oslabljen miris ili srčanu denervaciju na MIBG (metaiodobenzilguanidinska scintigrafija). (28) Spoznajom da PB često počinje nemotoričkim simptomima koji mogu prevladavati kliničkom slikom, dovelo je do njihovog uključivanja u klasifikaciju, ali i do definiranja posebnih kliničkih kriterija prodromalnog PB. (43)

Neuroradiološke metode poput magnetne rezonancije (eng. *Magnetic resonance imaging-MRI*) i kompjutorizirane tomografije (eng. *computed tomography - CT*) nemaju osobitu ulogu u dijagnosticiranju PB, ali mogu koristiti pri razlikovanju PB od drugih oblika parkinsonizma (MSA, PSP).(25) Pri tom je koristan i postupak difuzijski mjereno MR snimanja (eng. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging – DWI* ili *DWI-MRI*). Korisnim se pokazala uporaba transkranijalnog doplera za otkrivanje tipične hiperehogenosti SN u ranoj fazi PB. Od radionuklidnih slikovnih metoda najznačajnije su pozitronska emisijska tomografija (PET) i

jednofotonska emisijska kompjutorizirana emisijska tomografija (SPECT). PET s fluorodopom osjetljiva je, ali skupa i teško dostupna metoda koja u predkliničkoj fazi može pokazati smanjenu aktivnost dopaminergičkog sustava u bazalnim ganglijima. SPECT s radionuklidom joflupan-23 (DaTSCAN) koristi se za razlikovanje tremora u sklopu PB od esencijalnog tremora (ET) i vaskularnog parkinsonizma. Kod ET nalazimo normalan broj presinaptičkih dopaminskih nosača (DAT) pa kamera bilježi normalnu aktivnost, dok je kod PB ta aktivnost znatno smanjena zbog smanjenog broj DAT. SPECT ne pomaže razlikovanju PB od nekog drugog oblika parkinsonizma pa se koristi test levodopom. U tom slučaju će značajnije poboljšanje nakon uzimanja levodope podupirati dijagnozu PB. (7,44,45)

Istraživanja su danas usmjerena na razvoj i otkriće biomarkera koji bi omogućili postavljanje dijagnoze PB u ranim fazama bolesti, čak i prije nastupa motoričkih simptoma. Mogući biomarkeri uključuju precizno određivanje olfaktorne disfunkcije i dijagnosticiranje RBD uz pomoć polisomnografije, te određivanje razina specifičnih tvari u biološkim tekućinama (alfa-sinuklein, tau-protein, beta-amiloid u likvoru). (1)

4.6. Liječenje

Nijedan od danas dostupnih lijekova koji se koriste u liječenju PB nema utjecaj na progresiju bolesti što znači da je liječenje simptomatsko, a osnovni terapijski cilj što bolja kontrola motoričkih simptoma parkinsonizma i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Iznimno je važan individualni pristup svakom bolesniku ovisno o njegovoj dobi i težini bolesti. Izbor načina liječenja ovisi i o vremenu postavljanja dijagnoze, te je liječenje jednostavnije i uspješnije kod ranije otkrivenih oblika PB kada je dobru kontrolu simptoma moguće postići uporabom jednog lijeka (monoterapija).(1) Uz farmakološko liječenje bitne su i druge mjere koje uključuju tjelovježbu, prilagođenu prehranu (hrana bogata vlaknima, laksativi i dijetetski nadomjesci, npr. psilium) i psihološke grupe podrške. U slučaju kada konzervativnim liječenjem više nije moguća adekvatna kontrola simptoma bolesti, pristupa se neurokirurškim oblicima liječenja (eng. *deep brain stimulation* – DBS) ili drugim ne-oralnim metodama (Apomorfinska ili Duodopa pumpa). (7,11)

4.6.1. Farmakoterapija

Lijekovi koji povisuju razinu dopamina u mozgu i lijekovi koji stimuliraju dopaminergičke receptore čine temelj liječenja motoričkih simptoma PB. (1)

Levodopa je jedan od najdjelotvornijih lijekova i zlatni standard u liječenju PB. Riječ je o dopaminskom prekursoru koji prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru dopijeva u bazalne ganglije gdje se dekarboksilira u dopamin. Levodopa se uvijek daje u kombinaciji s perifernim inhibitorima dopa dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid) kako bi se spriječila periferna dekarboksilacija i nastanak značajnih nuspojava. Učinkovitost levodope se smanjuje s napredovanjem bolesti tako da je djelotvornost dijelom ovisna o prisutnosti funkcionalnih dopaminergičkih neurona. Najvažniji neželjeni učinci levodope uključuju: noćne more, ortostatsku hipotenziju, halucinacije i delirij, a s dugotrajnom primjermom javljaju se diskinezije i motoričke fluktuacije poput fenomena prekidača (tzv. *on-off* fenomeni koji predstavljaju nagle promjene od potpuno stabiliziranog stanja do dramatične kliničke slike koja ne reagira na lijek). (11,46)

Selektivni inhibitori monoamin oksidaze tipa B (eng. *monoamine oxidase B* – MAO-B) selegilin i rasagilin inhibiraju razgradnju dopamina u mozgu te se najčešće kombiniraju s levodopom zbog produljenja terapijskog učinka. Na životinjskim modelima rasagilin pokazuje i neuroprotektivni učinak.

Dopaminergički agonisti (bromokriptin, pergolid, ropinirol, pramipeksol, rotigotin i dr.) izravno aktiviraju dopaminergičke receptore bazalnih ganglija. Korisni su u svim fazama bolesti kao dodatak levodopi, osobito u kasnijoj fazi, kad se javljaju *on-off* fenomeni i smanjen odgovor na levodopu. U nekih bolesnika njihova uporaba može biti ograničena zbog nuspojava (smetenost, ortostatska hipotenzija, delirij, mučnina, sedacija).(32,47)

Inhibitori katekol-O-metiltransferaze (eng. *catechol-O-methyltransferase* – COMT) entakapon, tolkapon i opikapon sprečavanjem razgradnje dopamina povećavaju bioraspoloživost levodope ukoliko se kombiniraju.

Amantadin je N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist koji je u većine bolesnika učinkovit kod liječenja blagog i ranog parkinsonizma. Ako se daje u kombinaciji s levodopom, pojačava njene učinke i smanjuje diskinezije prisutne u kasnijim fazama PB. Točan mehanizam djelovanja nije poznat, a moguće nuspojave uključuju edeme nogu i smetenost. (47)

Antikolinergički lijekovi (biperiden, triheksifenidil) blokiraju djelovanje acetilkolina i danas se zbog brojnih nuspojava i mogućeg razvoja demencije praktički više ne koriste u liječenju PB.

Za liječenje halucinacija i drugih psihotičnih manifestacija PB koriste se atipični neuroleptici poput klozapina i kvetiapina. Pri tom je važno izbjegavati uporabu tipičnih neuroleptika zbog neuroleptičke osjetljivosti oboljelih od PB.(48)

U uznapredovalim oblicima PB može se primijeniti kontinuirana stimulacija dopaminergičkih receptora intraduodenalnom duodopnom pumpom kroz perkutanu endoskopsku gastrostomu za kontrolu motoričkih fluktuacija i diskinezija. Apomorfin je još jedna od terapijskih opcija za smanjenje motoričkih fluktuacija i diskinezija u kasnijim stadijima, a primjena je moguća uz pomoć crpki, ali i injekcija. (49,50)

4.6.2. Neurokirurško liječenje

U uznapredovaloj fazi PB, kada simptomi postanu otporni na farmakološki tretman, odlučujemo se za kirurški pristup liječenju. Pri tom se prvenstveno misli na DBS kojom se kronično električki stimuliraju duboke mozgovne jezgre, ali i ireverzibilne ablativne metode poput palidotomije i talamotomije koje su indicirane kod bolesnika s povećanim rizikom za nastanak komplikacija (npr. infekcije). DBS je reverzibilna, prilagodljiva i sigurna metoda kod koje se stimulacija izvodi u području talamusa, subtalamičke jezgre i globusa pallidusa. Uspjeh ovakvog načina liječenja najviše ovisi o pravilnom izboru pacijenata. Najvažniji kriterij je dobra reakcija na levodopu, mjerena uz pomoć UPDRS ljestvice (eng. *Unified Parkinson Disease Rating Scale*). Poboljšanje motoričkog odgovora za najmanje 30% u odnosu na stanje prije uzimanja levodope upućuje na to da će i liječenje DBS-om biti uspješno. Osim toga, važno je da pacijent nema kognitivnih smetnji što mora biti utvrđeno neuropsihijatrijskim testiranjem. (11)

4.6.3. Drugi nefarmakološki oblici liječenja

Bitnu ulogu u liječenju PB ima fizikalna terapija koja pomaže u poboljšanju fizičke aktivnosti, ali i psihofizičkog stanja bolesnika. Fizikalna terapija treba biti individualizirana ovisno o težini onesposobljenosti bolesnika i njegovim potrebama, a cilj je popravak pokretljivosti i ravnoteže te prevencija padova. Osim fizikalne, važna je i radna terapija koja poboljšava neovisnost i povjerenje, a kod bolesnika s poremećajima govora govorna terapija. (7) Ne smije se zanemariti činjenica da su osobe koje boluju od PB pod povećanim rizikom od

gubitka tjelesne i mišićne mase. Važan je dovoljan unos vlakana i tekućine kako bi se spriječila konstipacija (česta nuspojava primijenjenih lijekova). Kod uzimanja levodope potrebno je ograničiti unos bjelančevina te ne uzimati preparate vitamina B. Neke studije ukazuju na postojanje neuroprotektivnog učinka antioksidansa, pa se stoga preporučuje uzimanje vitamina C, D i E, kreatina i koenzima Q10. (47,51)

Iz navedenog se može zaključiti da uspješno liječenje PB iziskuje multidisciplinarni pristup oboljeloj osobi, pri čemu osim obitelji i prijatelja, pomoć trebaju pružiti liječnik obiteljske medicine, fizijatar, neurolog, psihijatar, liječnici drugih specijalnosti, fizioterapeut, medicinske sestre, ali i logoped, farmaceut, nutricionist i socijalni radnik. Dobra međusobna suradnja među navedenim članovima multidisciplinarnog tima nužna je za dobru dijagnostiku i uspješnu terapiju. (51)

5. Ocjenjske ljestvice za Parkinsonovu bolest

Općenito govoreći, ocjenjske ljestvice za PB spadaju u posebnu skupinu instrumenata za procjenu kvalitete života koja obuhvaća tjelesno, socijalno i duševno zdravlje. To su posebne ljestvice osmišljene isključivo za PB, razvijene za specifičnu uporabu među oboljelima od PB, a njima su obuhvaćene one domene kvalitete života koje su značajne za PB. Tako se na temelju rezultata dobivenih različitim ocjenjskim ljestvicama može procijeniti stupanj težine bolesti, ali i učinkovitost terapije PB te predvidjeti daljnji razvoj bolesti.(52)

Postoji veći broj ocjenjskih ljestvica koje se koriste za kliničku procjenu u PB. Općenito se one mogu podijeliti na one koje se odnose na motoriku i motoričke manifestacije te na one koje ocjenjuju nemotoričke simptome. Iako su motoričke ljestvice češće korištene, nikako se ne treba zaboraviti na nemotoričke ljestvice budući da njihovom kombinacijom dobivamo širu sliku o bolesnikovom stanju. Malen broj bodova pri ocjeni motorike može upućivati na blagu PB, a da pri tom ista osoba ima onesposobljavajuće nemotoričke simptome što značajno ruši kvalitetu života. Treba imati na umu da ocjene motoričkih simptoma mogu značajno varirati ovisno o tome jesu li opažanja zabilježena tijekom *on* ili *off* faze kod bolesnika koji imaju lijekovima inducirane fluktuacije.

Najpoznatija i najkorištenija među ocjenjskim ljestvicama za PB je tzv. Jedinствена ocjenjska ljestvica za procjenu PB (eng. *the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*). (53)

5.1. UPDRS - Jedinствena ocjenska ljestvica za procjenu Parkinsonove bolesti

Jedinствena ocjenska ljestvica za procjenu PB (eng. *the Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS) je najraširenija i najkorištenija ocjenska ljestvica u PB. Ljestvica je uvedena 1980-ih, no 2008. je ažurirana od strane Društva za poremećaje pokreta (MDS) u skladu s novijim znanstvenim spoznajama. Nova verzija UPDRS ljestvice zadržala je prednosti originalne ljestvice, a riješila njezine prepoznate manjkavosti. To se prvenstveno odnosilo na uključenje nemotoričkih smetnji prisutnih u PB, koje nisu bile dovoljno obuhvaćene originalnom ljestvicom. Revidirana verzija nazvana je MDS-UPDRS (eng. *MDS-sponsored UPDRS revision*). (54)

MDS-UPDRS kombinira elemente nekoliko ocjenskih ljestvica kako bi omogućila fleksibilno i sveobuhvatno praćenje tijeka PB i stupnja onesposobljenosti. Ljestvica ima tri dijela koji procjenjuju ključna područja onesposobljenosti (motorički i nemotorički simptomi), te četvrti dio koji procjenjuje motoričke komplikacije nastale kao posljedica liječenja antiparkinsonicima.

Sva se pitanja postavljaju prema točnim uputama i odnose se na njihovo opažanje i trajanje u posljednjih tjedan dana. Svako se pitanje ocjenjuje bodovima od 0 do 4, pri čemu nepostojanje simptoma nosi 0 bodova, a najteži stupanj 4 boda. (0 – eng. *normal*, 1 – eng. *slight*, 2 – eng. *mild*, 3 – eng. *moderate*, 4 – eng. *severe*). 1 bod (*slight*) nose simptomi/znakovi dovoljno niske frekvencije ili intenziteta da nemaju nikakav utjecaj na funkciju. 2 boda (*mild*) nose simptomi/znakovi takve frekvencije ili intenziteta da imaju umjeren utjecaj na funkciju. 3 boda (*moderate*) odnose se na simptome/znakove dovoljne frekvencije ili intenziteta da utječu značajno na funkciju, ali je ne onemogućavaju. 4 boda (*severe*) odnose se na simptome/znakove koji onemogućavaju funkciju.

Prvi dio UPDRS ljestvice sastoji se od procjene mentalne aktivnosti, ponašanja i raspoloženja bolesnika, a podijeljen je na dvije komponente (IA i IB) kojim se ispituju nemotorički simptomi prisutni u svakodnevnom životu (eng. *Part I: non-Motor Experiences of Daily Living- nM-EDL*). Komponenta IA se odnosi na određena ponašanja i probleme koje liječnik procjenjuje na temelju informacija koje dobiva od bolesnika i njegovog skrbnika. Komponentu IB popunjava sam bolesnik sa ili bez pomoći skrbnika, ali neovisno o liječniku koji ocjenjuje stanje. Liječnik može, ukoliko je potrebno, ove dijelove pregledati kako bi bio siguran da su sva pitanja jasno odgovorena, te ponuditi objašnjenje u slučaju nejasnoća.

Prvi dio sadrži 13 pitanja pri čemu komponenta IA ima šest, a komponenta IB sedam pitanja.

Komponentu IA čine pitanja koja se odnose na:

- Kognitivno oštećenje – pitanja o usporenom i oslabljenom razmišljanju, gubitku pamćenja, problemima s pažnjom i orijentacijom
- Halucinacije i psihoze – ispituju se iluzije (pogrešna interpretacija stvarnog predmeta) i halucinacije (opažanje bez stvarnog postojanja predmeta) koje mogu biti vidne, slušne, taktilne, njušne i okusne
- Depresiju – pitanja o lošem raspoloženju, tuzi, osjećaju beznađa, praznine i nemogućnosti uživanja; pitanja o trajanju simptoma i utjecaju na svakodnevni život
- Anksioznost – ispituju se napetost, nervoza, zabrinutost i napadaji panike te njihovo trajanje i utjecaj na svakodnevni život
- Apatiju – pitanja o motivaciji, potištenosti, bezvoljnosti, pasivnosti, gubitku afekta i utjecaju na dnevne aktivnosti i društvene interakcije; potrebno je razlikovati apatiju od sličnih simptoma u depresiji
- Znakove sindroma dopaminske disregulacije (eng. *dopamine dysregulation syndrome* – DDS) – pitanja o aktivnostima poput pretjeranog kockanja i klađenja, atipičnom seksualnom ponašanju, interesima i drugim žudnjama, repetitivnim kompulzivnim aktivnostima (hobiji, rastavljanje predmeta, razvrstavanje ili organiziranje, pretjerano čišćenje); procjena njihovog utjecaja na bolesnikov osobni i društveni život (moguća zaduživanja, obiteljske nesuglasice, preskakanje redovnih obaveza, obroka i spavanja zbog određene aktivnosti)

Komponentu IB čini sedam pitanja na koja odgovara bolesnik sam ili uz pomoć skrbnika, ali bez utjecaja liječnika koji provodi ispitivanje. Pitanja se odnose na:

- Poremećaje spavanja – problemi s uspjavanjem, nesanicom i eventualnim buđenjem kroz noć
- Dnevnu pospanost – odnosi se na mogućnost ostajanja budnim kroz dan unatoč pospanosti, neplanirano spavanje tijekom čitanja ili gledanja televizije, spavanje u neprimjerenim prilikama (tijekom razgovora, hranjenja)
- Bol i druge senzacije poput grčeva i trnaca te njihov utjecaj na bolesnikov život
- Urinarne probleme – pojava urgencije, učestalog mokrenja i urinarne inkontinencije
- Probavne smetnje (konstipacija)
- Vrtoglavicu, nesvjesticu i slabost prilikom ustajanja iz sjedećeg ili podizanja iz ležećeg položaja
- Umor

Drugi dio UPDRS-a odnosi se na bolesnikovu samoprocjenu sposobnosti izvršavanja svakodnevnih aktivnosti (eng. *Part II: Motor Aspects of Experiences of Daily Living – M-EDL*). Na pitanja odgovara bolesnik sam ili uz pomoć skrbnika, ali neovisno o liječniku koji provodi ispitivanje. Pitanja pokrivaju sljedeće aktivnosti iz svakodnevnog života:

- Govor – poremećaji govora i komunikacijski problemi: tih, usporen, monoton i slabo moduliran govor, „gutanje riječi“ i mucanje što dovodi do nerazumijevanja od strane sugovornika
- Salivacija (slinjenje) – pitanje pojačanog stvaranja sline i slinjenja tijekom spavanja, odnosno tijekom budnog stanja (potreba za rupčićima da bi se zaštitila odjeća)
- Žvakanje i gutanje – pitanje o poteškoćama tijekom gutanja tableta ili hrane; potreba za sjeckanjem ili kašastim pripravljanjem hrane kako bi se izbjeglo gušenje;
- Hranjenje – problemi poput prosipanja hrane prilikom jela, hranjenja prstima, otežanim ili nemogućim korištenjem pribora za jelo i sl.
- Oblačenje – pitanje vezano za brzinu i potrebnu pomoć prilikom oblačenja i skidanja
- Higijena – misli se na brzinu i potrebnu pomoć prilikom kupanja, brijanja, pranja zubi ili češljanja
- Pisanje – pitanje o brzini i urednosti pisanja te čitkosti rukopisa
- Bavljenje hobijima i drugim aktivnostima
- Okretanje u krevetu
- Tremor i njegov utjecaj na svakodnevne aktivnosti
- Ustajanje iz kreveta i izlaženje iz auta
- Hod i ravnoteža – pitanje o usporenosti, mogućnosti hoda sa ili bez pomagala za hodanje ili pomoći druge osobe; padovi
- *Freezing* - pitanje o iznenadnoj nemogućnosti kretnji i hoda

Treći dio MDS-UPDRS-a (eng. *Part III: Motor examination*) odnosi se na procjenu motoričkih znakova i simptoma koju obavlja liječnik specijalist prema napisanim uputama. Svaka od navedenih stavki procjenjuje se na skali od 0 do 4 gdje se 0 odnosi na normalnu izvedbu, a 4 na teško narušenu izvedbu. Prije samog ispitivanja potrebno je naznačiti koristi li bolesnik antiparkinsonike (levodopu) te, ukoliko ih koristi, zabilježiti vrijeme proteklo od posljednjeg uzimanja levodope. Osim toga, u slučaju uporabe lijekova važno je naznačiti je li bolesnik u vremenu ispitivanja u tzv. *on* ili *off* periodu kako bi se to uzelo u obzir kod interpretacije rezultata. Liječnik opisuje i demonstrira zadatke bolesniku koje odmah po bolesnikovom izvršenju ocjenjuje u skladu s uputama. Procjenjuju se redom:

- Govor – liječnik sluša bolesnika i potiče ga na govor pitanjima o poslu ili hobijima i procjenjuje volumen, modulaciju i jasnoću govora te zapaža eventualne nejasnoće u govoru, palilaliju (ponavljanje slogova) i tahipemiju (brzanje u govoru)
- Facijalna ekspresija – liječnik promatra bolesnika u mirovanju dok ne govori, ali i dok govori; pri tom obraća pažnju na brzinu treptanja, gestikuliranje ili gubitak istih (hipomimija)
- Rigidnost – bolesnik sjedi opušteno dok liječnik ispituje pasivne kretnje njegovih ekstremiteta i vrata
- „*Finger tapping*“ test – liječnik najprije demonstrira, a zatim traži od bolesnika da što brže 10ak puta ponovi pokret opozicije palca i kažiprsta; pri tom se svaka strana testira posebno
- Pokreti šake – liječnik ispituje svaku šaku posebno tako što od bolesnika traži da ponavljano otvara i čvrsto zatvara šaku što je brže moguće
- Ponavljani pokreti pronacije i supinacije podlaktica – testira se svaka ruka posebno, obraćajući pozornost na brzinu, amplitudu, ritam i oklijevanje
- „*toe tapping*“ test – liječnik ispituje svaku nogu posebno tako što od bolesnika traži da ponavljano odiže prste nogu s podloge
- Pokreti nogu
- Ustajanje sa stolice – od bolesnika se traži da ustane sa stolice s prekrštenim rukama na prsima, a u slučaju neuspjeha dopušteno mu je pomaganje rukama; ako ni tad ne uspije, onda liječnik pomaže bolesniku ustati i nakon toga procjenjuje njegovo držanje
- Hod –bolesnik bi trebao hodati barem 10 metara od liječnika, potom se okrenuti i vratiti natrag; gledaju se amplituda koraka, brzina koračanja, visina podizanja stopala, udarci pete tijekom hodanja, sukretnje ruku
- *Freezing of gait* (nagla nemogućnost kretanja) – procjenjuje se istovremeno s hodom, ali se odvojeno boduju
- Posturalna stabilnost (ravnoteža) – napravi se test retropulzije – ispituje se bolesnikova reakcija na naglo pomicanje tijela povlačenjem ramena natrag prema ispitivaču i broji se broj koraka koje bolesnik napravi kako bi izbjegao pad (2 koraka se smatraju normalnim nalazom)
- Držanje – ispituje se nakon ustajanja sa stolice, tijekom hodanja i tijekom ispitivanja posturalnih refleksa, ali ocjenjuje posebno
- Hipokineza/ bradikineza (eng. *body bradykinesia*) – riječ je o globalnoj ocjeni sporosti i siromaštva kretnji utemeljenoj na općem dojmu ispitivača nakon promatranja spontanih gesta bolesnika tijekom sjedenja i hodanja

- Posturalni tremor ruku
- Akcijski tremor – ispituje se testom prst-nos, a ocjenjuje se prema amplitudi tremora
- Tremor u mirovanju i njegova postojanost – ocjenjuje se na kraju nakon što je liječnik tijekom cijelog ispitivanja mogao uočiti njegovu pojavu, amplitudu i postojanost; posebno se procjenjuje amplituda tremora u mirovanju (izražena u cm), a posebno postojanost (izražena kao postotak vremena tijekom kojeg je tremor bio prisutan)

Na kraju ocjenjivanja potrebno je navesti ukoliko su bile prisutne diskinezije (korea, distonija) za vrijeme ispitivanja i jesu li ometale motoričko ispitivanje.

Četvrti dio MDS-UPDRS-a odnosi se na procjenjivanje motoričkih komplikacija nastalih kao posljedica liječenja antiparkinsonicima (eng. *Part IV: Motor Complications*). Popunjava ga liječnik koristeći se anamnestičkim podacima dobivenim od bolesnika i objektivno dobivenim informacijama na temelju kliničkog pregleda kako bi procijenio dvije glavne motoričke komplikacije – diskineziju i motoričke fluktuacije. Pitanja ovog dijela UPDRS-a se odnose na:

- Diskinezije (iznenadni nevoljni pokreti) – procjenjuje se postotak vremena u danu (budno stanje) s prisutnim diskinezijama
- Onesposobljenost zbog diskinezija – utjecaj diskinezija na funkcionalnost bolesnika (misli se na svakodnevne aktivnosti i socijalnu interakciju)
- Motoričke fluktuacije (*on-off* fenomen) – procjenjuje se postotak vremena u danu (budno stanje) provedenom u *off* stanju (stanje kada bolesnik unatoč lijekovima ima jako izražene simptome PB)
- Onesposobljenost zbog motoričkih fluktuacija – procjenjuje se na temelju bolesnikove usporedbe vlastitog djelovanja u *on* i *off* stanju
- Predvidljivost pojave motoričkih fluktuacija – ispituje se povezanost pojave *off* stanja i određenih faktora (vrijeme u danu, hranjenje, vježbanje) i u skladu s odgovorima se u postotku izrazi predvidivost/nepredvidivost fluktuacija
- Bolne distonije – procjenjuje se postotak vremena provedenog u *off* stanju tijekom kojeg bolesnik ima bolne dugotrajne nevoljne mišićne kontrakcije koje često mijenjaju držanje tijela

Osim motoričkih komplikacija bolesniku se postavljaju i pitanja o drugim komplikacijama poput gastrointestinalnih problema (mučnina, povraćanje, anoreksija), poremećaja spavanja (insomnija, hipersomnija) i ortostatske hipotenzije.

Predviđeno vrijeme koje liječnik utroši na ispunjavanje UPDRS-a procijenjeno je da iznosi manje od 30 minuta – manje od 10 minuta za dio IA, 15 minuta za III. dio i 5 minuta za IV. dio, dok ostatak ispunjava bolesnik bez liječnika.

Budući da lijekovi mogu, kao što je već spomenuto, svojim djelovanjem značajno utjecati na rezultate tijekom ocjenjivanja, važno je pokušati što je više moguće kontrolirati uvjete u kojima se provodi ocjenjivanje kako bi razlike bile što manje, a rezultati što vjerodostojniji. To konkretno znači da bi se ponavljana ocjenjivanja trebala provoditi uvijek u istom vremenu u danu, nakon što je prošlo jednako vremena od uzimanja posljednje doze lijeka, a samo ocjenjivanje bi trebao provoditi uvijek isti ispitivač. Osim lijekova na ocjenjivanje mogu utjecati i prehrana, umor i različiti stresovi.

Za UPDRS je proveden veliki broj kliničkih ispitivanja čiji rezultati govore da UPDRS pokazuje visoku unutarnju konzistentnost i pouzdanost, umjerenu do dobru valjanost i stabilnost strukture.

MDS-UPDRS bi svakako trebala omogućiti lakše i brže ispunjavanje u odnosu na originalnu verziju, budući da postoji dio ljestvice s detaljnim uputama koju popunjava sam bolesnik, što štedi dragocjeno liječnikovo vrijeme. Iako je MDS-UPDRS sama po sebi detaljna, često se kombinira s druge dvije ocjenske ljestvice PB i to Hoehn- Yahr-ovom i Schwab-Englandovom ljestvicom dnevnih aktivnosti (53–56)

5.2. Hoehn-Yahr ocjenska ljestvica

Hoeh-Yahr ocjenska ljestvica (eng. *The Hoehn and Yahr Clinical Staging* – HY) je često korištena ljestvica za evaluaciju oboljelih od PB, prvi put opisana 1967. od strane liječnika po kojima je dobila ime (Margaret M. Hoehn i Melvin D. Yahr). U pitanju je prva ocjenska ljestvica PB napravljena s ciljem praćenja progresije bolesti ocjenjujući znakove motoričkog pogoršanja i onesposobljenost bolesnika. Originalna ljestvica je prilično jednostavna i dijeli PB na pet stadija (pet „bodova“, 1-5). Naknadno je modificirana dodatkom stadija 0 i dvaju međustadija („poluboda“), ali nije provedeno kliničko ispitivanje takve modifikacije iako je široko prihvaćena. Liječnik nakon obavljenog kliničkog pregleda procjenjuje stadij bolesnika prema navedenim kriterijima. (53,55,57)

- 0 – nema znakova bolesti
- 1 – jednostrana bolest (unilateralna)
- 1,5 – jednostrana bolest sa zahvaćanjem osi tijela (vrat, kralježnica)
- 2 – obostrana bolest, ali bez oštećenja ravnoteže
- 2,5 – blaga obostrana bolest, s popravkom na testu povlačenja (eng. *pull test*)
- 3 – blaga do umjerena obostrana bolest; treba pomoć da se spriječi pad na testu povlačenja; fizički neovisan
- 4 – teška onesposobljenost, ali još može hodati ili stajati bez pomoći
- 5 – vezan za invalidska kolica ili krevet ako nema pomoć

U prvom stadiju (stadij 1) simptomi PB su blagi i izraženi samo na jednoj strani tijela (unilateralno zahvaćanje) i obično bez utjecaja na svakodnevne aktivnosti oboljelog. Ti simptomi uključuju tremor, rigidnost ili bradikinezu u jednoj ruci ili nozi, a mogu biti tako slabo izraženi da bolesnik još nema potrebu za liječničkom intervencijom. U međustadiju 1.5 navedeni simptomi se šire na os tijela, zahvaćajući vrat i kralježnicu.

Drugi stadij (stadij 2) se i dalje smatra ranom PB, a razvija se mjesecima ili godinama nakon prvog stadija. Obilježen je obostranom (bilateralnom) zahvaćenošću tijela uz očuvanu ravnotežu. U ovom stadiju mogu se zamijetiti hipomimija (obostrani gubitak facijalne ekspresije) i smanjeno treptanje, a javljaju se i prvi znakovi poremećaja govora (hipofonija, bradilalija, palilalija). Ukočenost ili rigidnost trupa rezultira bolovima u vratu ili leđima i pognutim držanjem. Dijagnozu uz izražene simptome nije teško postaviti u ovom stadiju, no može se dogoditi da su jedine bolesnikove tegobe bolan vrata ili leđa te usporenost i smanjeni spontani pokreti, što se može pogrešno prepisati posljedicama starenja i na taj način propustiti postaviti

dijagnozu PB. Međustadij 2.5 obilježen je blagim obostranim simptomima i korekcijom na testu povlačenja.

Treći stadij (stadij 3) smatra se prijelaznim stadijem između blagog i teškog oblika PB, a obilježen je gubitkom ravnoteže i sporošću kretanja. Gubitak posturalnih refleksa dovodi do učestalih padova u ovom stadiju, što se dokazuje testom povlačenja za ramena pri čemu bolesnik treba pomoć da bi spriječio pad. U ovom je stadiju moguće nedvojbeno postavljanje dijagnoze PB. Bitno je naglasiti da je bolesnik i dalje potpuno neovisan u obavljanju dnevnih aktivnosti kao što su oblačenje, obavljanje higijene i hranjenje.

Četvrti je stadij (stadij 4) teški oblik PB s ozbiljnim narušavanjem kvalitete života. Bolesnici se mogu kretati ili stajati bez pomoći, ali su i te sposobnosti značajno narušene pa mnogi koriste pomagala za hod. U ovom stadiju bolesnik više nije neovisan i potrebna mu je pomoć prilikom obavljanja dnevnih aktivnosti.

Peti stadij (stadij 5) odnosi se na narazvijeniji i najteži oblik PB kada je bolesnik vezan za krevet ili invalidska kolica. Bolesnici se ne mogu sami dignuti sa stolice ili iz kreveta, skloni su padovima pri stajanju i okretanju, a ukoliko su još uvijek pokretni često dolazi do naglih *freezing* situacija. Potreban je stalni nadzor i pomoć kako bi se spriječili padovi i omogućilo obavljanje osnovnih dnevnih aktivnosti. U ovom stadiju mogu se pojaviti halucinacije i drugi psihotični simptomi. No, iako se simptomi s vremenom pogoršavaju, važno je naglasiti da neki bolesnici nikad ne razviju peti stadij bolesti, a ne moraju imati ni sve navedene simptome. (58,59)

Glavne prednosti HY ljestvice su lako ispitivanje i brzo procjenjivanje stadija PB pa ne čudi činjenica da je ovo najkorištenija ljestvica za brzu evaluaciju stanja bolesnika. Međutim, riječ je o kategoričnoj podjeli na stadije koji ne moraju uvijek točno odražavati stvarnu onesposobljenost bolesnika. Primjerice, bolesnik čije je stanje ocijenjeno kao stadij 2, s izraženim tremorom i bradikinezom, a očuvanim posturalnim refleksima, može imati lošiju kvalitetu života i oštećeniju funkcionalnost od bolesnika koji pada na testu povlačenja (što čini stadij 3), a nema tako izraženu bradikinezu i tremor.

5.3. Schwab-Englandova ADL ocjenska ljestvica

Schwab-Englandova ADL ljestvica (eng. *The Schwab and England Scale – SE-ADL, S&E*) koristi se za procjenjivanje bolesnikove sposobnosti obavljanja dnevnih aktivnosti (eng. *activities of daily living - ADL*) odnoseći se na brzinu i neovisnost njihovog obavljanja izražene u postotcima. Ljestvicu su prvi put predstavili 1968. autori R.S. Schwab i A.C. England na Trećem simpoziju o PB u Edinburghu. Ova kratka ljestvica, za koju je potrebno 5-10 minuta, najčešće se kombinira s nekom opsežnijom (najčešće UPDRS). Ocjenjivanje obavlja ispitivač (liječnik) koji intervjuira bolesnika, a često i osobu koja je u pratnji ukoliko to zahtijeva situacija (supružnik, skrbnik). Bolesnikova je neovisnost i samostalnost veća što je veći dodijeljeni postotak.

- 100% - potpuna neovisnost – bolesnik je sposoban obavljati sve aktivnosti i obveze s lakoćom, bez usporenosti i oštećenja
- 90% - potpuna neovisnost – bolesnik je sposoban obavljati sve aktivnosti i obveze s manjim teškoćama ili usporenošću
- 80% - neovisnost u većini aktivnosti – bolesnik sposoban obavljati većinu dnevnih aktivnosti i obveza, ali mu je potrebno dvostruko više vremena od normalnog; bolesnik postaje svjestan poteškoća i usporenosti
- 70% - neovisnost nepotpuna – bolesnik ima više poteškoća s obavljanjem dnevnih aktivnosti i obveza koje u prosjeku zahtijevaju 3-4 puta više vremena od normalnog; velik dio dana troši se na obavljanje osnovnih aktivnosti
- 60% - manja ovisnost – bolesnik može obavljati većinu aktivnosti i obveza jako usporeno i s puno truda, ali neke aktivnosti zahtijevaju pomoć
- 50% - veća ovisnost – bolesnik ima poteškoće s obavljanjem svih aktivnosti i obveza, a za polovicu njih mu je potrebna pomoć
- 40% - pretežna ovisnost – bolesnik samo pojedine aktivnosti i obveze obavlja sam, za većinu mu je potrebna pomoć
- 30% - uz napor se katkad aktivnosti započinju samostalno, ali je potrebno mnogo pomoći
- 20% - potpuna ovisnost – bolesnik određene radnje obavlja uz pomoć, ali nijednu samostalno; u pitanju je težak stupanj invalidnosti
- 10% - potpuna ovisnost i nemoć – bolesniku potrebna pomoć za sve dnevne aktivnosti
- 0% - otkazivanje vegetativnih funkcija: gutanja, funkcije mokraćnog mjehura i crijeva; vezanost uz krevet

SE-ADL ljestvica je među najkorištenijim ocjenskim ljestvicama PB, spominjana u brojnim studijama. Prema podacima raznih studija primarno orijentiranih na istraživanje pouzdanosti i valjanosti različitih ocjenskih ljestvica PB i njihovu međusobnu usporedbu, SE-ADL ljestvica pokazuje umjerenu do značajnu valjanost i dobru pouzdanost. (47,60)

5.4. Websterova ocjenska ljestvica

Websterova ocjenska ljestvica (eng. *Webster Rating Scale – WRS*) nazvana prema autoru liječniku Davidu Websteru, služi za procjenu uznapređovalosti bolesti i kliničkog oštećenja oboljelih od PB. Promjene u rezultatima na gore tijekom određenog vremenskog razdoblja upućuju na progresiju bolesti, dok eventualne promjene na bolje upućuju na uspješnost terapijske intervencije. WRS se temelji na ocjeni 10 kliničkih parametara pri čemu se svaki od njih ocjenjuje bodovima 0-3, ovisno o stupnju izraženosti pojedinog simptoma. Što je veći broj bodova, to je bolesnikovo oštećenje veće. Parametri koji se ocjenjuju uključuju:

- Bradikinezu ruku
- Rigidnost
- Držanje
- Zamah gornjih ekstremiteta
- Hod
- Tremor
- Mimiku lica
- Seboreju
- Govor
- Samozbrinjavanje (eng. *self-care*)

Ovisno o broju dodijeljenih bodova, bolesnika je moguće svrstati u jednu od sljedećih skupina:

- 1-10 bodova – rani oblik PB, blaga bolest
- 11-20 – umjereno razvijena bolest
- 21-30 – teška i uznapređovala bolest

Iznenadujuće je malo dostupnih objavljenih dokaza o valjanosti i pouzdanosti (eng. *validity and reliability*) WRS ljestvice, iako je dugo vremena bila korištena od strane brojnih ispitivača. Prema dostupnim podacima pouzdanost ove ljestvice je slaba do umjerena, što je u usporedbi

s drugim ljestvicama ovog tipa (CURS, HY) lošiji rezultat. Prema tome, uporaba WRS se preporučuje isključivo uz neku opsežniju i pouzdaniju ljestvicu, primjerice UPDRS. (61)

5.5. Columbia University ocjenska ljestvica

Columbia University ocjenska ljestvica (eng. *Columbia University Rating Scale – CURS*) je jedna od najstarijih i često korištenih ljestvica za procjenu PB koja je u uporabi od 1969. Ljestvica ocjenjuje sedam parametara koji se odnose na kliničko oštećenje, a ocjenjuju se bodovima 0-4, ovisno o stupnju težine svakog pojedinačnog parametra. Oni uključuju:

- Bradikinezu
- Hod
- Držanje
- Tremor u mirovanju
- Diskinezije
- Distoniju

Unatoč tomu što je CURS upotrijebljena u brojnim kliničkim studijama, osobito u razdoblju prije predstavljanja UPDRS ljestvice 1981., svega je nekoliko objavljenih studija o njezinoj valjanosti i pouzdanosti. Dostupni podaci upućuju na to da CURS pokazuje umjerenu do dobru valjanost i pouzdanost. Sydneyska ocjenska ljestvica (eng. *the Sydney Scale*) je modificirana verzija CURS-a za koju se čini da je jednako valjana i pouzdana. Jedan od najvećih nedostataka CURS-a je zanemarivanje i neocjenjivanje aktivnosti dnevnog života. (61)

5.6. Northwestern University ocjenska ljestvica

Northwestern University ocjenska ljestvica (eng. *Northwestern University Disability Scale – NUDS*) ocjenjuje bolesnikovu onesposobljenost izvođenja radnji svrstanih u šest kategorija. Svaka od navedenih kategorija se posebno ocjenjuje bodovima 0-10, ovisno o stupnju onesposobljenosti. To su:

- Šetanje, hod
- Oblačenje, skidanje
- Hranjenje

- Druge aktivnosti vezane za hranu
- Osobna higijena
- Jezik, govor

Dvije provedene studije pokazuju umjereno do dobru valjanost NUDS-a koja korelira s rezultatima drugih ocjenskih ljestvica ove kategorije (WRS, CURS – eng. *impairment scales*). No, unatoč učestaljoj uporabi NUDS-a, podaci o internoj dosljednosti i pouzdanosti nisu dostupni. (61)

5.7. PDQ-39 ocjenska ljestvica

PDQ-39 (eng. *The Parkinson's Disease Questionnaire*) je ljestvica za samostalnu primjenu dizajnirana tako da ispituje funkcionalnost i općenito blagostanje (eng. *well-being*) oboljelih od PB. Ljestvica je sastavljena od 39 pitanja koja se odnose na osam ključnih područja života i dnevnih aktivnosti, uključujući i motoričke i nemotoričke simptome. Raspon mogućih bodova iznosi 0-100, pri čemu manji broj upućuje na bolje zdravstveno stanje, dok je veći broj bodova indikator težeg i narušenog zdravlja bolesnika. Dostupni dokazi upućuju da je PDQ pouzdan, valjan, osjetljiv, prihvatljiv i izvodljiv upitnik za procjenu kvalitete života oboljelih od PB. Primarno se koristi u kliničkim ispitivanjima terapeutika namijenjenih osobama s PB. Prednosti PDQ ljestvice uključuju:

- Jednostavnost u izvođenju i stoga odličnu stopu odgovora (eng. *response rate*)
- Studijski dokazanu valjanost i pouzdanost
- Pridružen opsežni korisnički priručnik od 114 stranica
- Dostupnost u dužoj PDQ-39 i kraćoj PDQ-8 formi i na više od 80 jezika

PDQ-39 sadrži 39 pitanja podijeljenih u osam skupina koje se odnose na:

- Bolesnikovu pokretljivost (10 pitanja)
- Aktivnosti dnevnog života (6 pitanja)
- Emocionalno blagostanje (6 pitanja)
- Stigmu (4 pitanja)
- Društvenu potporu (3 pitanja)
- Kognitivno stanje (4 pitanja)
- Komunikaciju (3 pitanja)
- Tjelesnu nelagodu (3 pitanja)

Bolesnika se traži da razmisli o svom zdravlju i općenito o kvaliteti života te da razmisli koliko je puta u posljednjih mjesec dana iskusio određene situacije (npr. poteškoće s hodanjem). Bolesnik ocjenjuje učestalost svake od navedenih situacija jednom od ponuđenih opcija: nikad, povremeno, ponekad, često, uvijek/ne može izvršiti radnju.

PDQ-8 je skraćena verzija PDQ-39 koja se sastoji od osam pitanja iz originalne PDQ-39 ljestvice; od po jednog pitanja iz svake od gore navedenih skupina. PDQ-8 je pouzdan alat za brzu procjenu općeg zdravstvenog stanja i idealan je za studije koje zahtijevaju kraće upitnike. (59,62)

5.8. NMSS ocjenska ljestvica

NMSS ocjenska ljestvica (eng. *The Non-Motor Symptoms assessment scale for Parkinson's disease – NMSS*) je nastala kao posljedica spoznaje važnosti nemotoričkih simptoma u PB koji često prethode pojavi karakterističnih motoričkih simptoma, kada se obično postavlja dijagnoza PB. Sastoji se od 30 pitanja koja pokrivaju devet domena kao što su spavanje, gastrointestinalni i urinarni problemi, vid, njuh, seksualne disfunkcije, pamćenje i raspoloženje. Uključivanje ovih domena u ljestvicu može potaknuti raspravu o temama koje bi inače mogle biti zanemarene ili smatrane neugodnim. Ljestvica se lako primjenjuje, reproducibilna je i ima prihvatljivu kliničku točnost. Bolesnik samostalno ili uz pomoć pratnje ispunjava ljestvicu ocjenjujući svoje stanje u posljednjih mjesec dana, a vrijeme koje je za to potrebno iznosi svega pet minuta. Nakon ispunjavanja ljestvice, bolesnik bi trebao navesti tri najznačajnije poteškoće kako bi se njima posvetila posebna pozornost.

Prema broju bodova bolesnika se može svrstati u jednu od kategorija:

- 1-10 bodova – blaga PB
- 11-20 bodova – umjereno teška PB
- 21-30 bodova – teška PB

Nadalje, rastući interes za nemotoričke aspekte PB rezultirao je publikacijama specifičnih, validiranih ocjenskih ljestvica za procjenu takvih specifičnih nemotoričkih domena pa tako danas postoje ljestvice usmjerene na:

- Autonomnu funkciju (SCOPA-AUT)
- Spavanje (eng. *Parkinson's disease sleep scale – SCOPA-S*)
- Kognitivnu funkciju (eng. *Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale*)

- Depresiju (eng. *Beck depression inventory*)
- Umor

U kroničnim neurološkim bolestima kakva je PB, potrebno je biti svjestan utjecaja kojeg bolest ima na bolesnikov život. Stoga su razvijene posebne ljestvice o kvaliteti života (eng. *Quality of life scale – QoL*) kako bi se procijenio utjecaj bolesti na opće blagostanje bolesnika koje nije moguće procijeniti drugim ocjenskim ljestvicama.

5.9. SCOPA-S i PDSS-2 ocjenske ljestvice

Procjenjuje se da 60% oboljelih ima neku vrstu poremećaja spavanja, što je dvostruko više u odnosu na zdrave ljude iste dobi i spola. S rastom svijesti o poremećajima spavanja i noćnim smetnjama kod PB, koji se mogu pojaviti i u ranim i u uznapredovalim stadijima bolesti, javila se potreba da se iste na neki način ocijene i vrednuju. Osim što revidirana verzija UPDRS-a danas sadrži pitanja o smetnjama vezanim uz san bolesnika, postoje i posebne ljestvice koje ocjenjuju specifično poremećaje sna. Dvije takve specifične ljestvice su SCOPA-S (eng. *the Scales for Outcomes in PD-Sleep Scale*) i PDSS-2 (eng. *Parkinson's Disease Sleep Scale*).

PDSS-2 se sastoji od 15 pitanja o različitim smetnjama vezanim uz san, ocijenjenih od strane samog bolesnika koristeći jednu od pet opcija, od 0 (nikad) do 4 (vrlo često). Ukupni rezultat kreće se od 0 (bez smetnji) do 60 (maksimalno izražene smetnje). Neka od tih pitanja se odnose na lošu kvalitetu sna, poteškoće s uspavlivanjem, tegobe s ostajanjem budnim tijekom dana, nikturiju, noćne more, bol u rukama i nogama, tremor pri buđenju te umor i pospanost ujutro nakon buđenja. Studije su pokazale da je PDSS-2 pouzdan, valjan i precizan alat za mjerenje noćnih smetnji i poremećaja spavanja u PB. (63)

SCOPA-S ljestvica ima dvije podjedinice, jednu koja se odnosi na noćne poteškoće spavanja (eng. *night-time sleep – NS*) i drugu o dnevnoj pospanosti bolesnika (eng. *daytime sleepiness – DS*) u posljednjih mjesec dana. NS dio ima pet stavki koje se ocjenjuju bodovima: 0 (nikad), 1 (manje od jedanput tjedno), 2 (jednom ili dvaput tjedno), 3 (više od triput tjedno). DS dio ima šest stavki i ocjenjuje se na isti način kao NS dio, bodovima 0-3. Kao PDSS-2, i ova je ljestvica valjana, pouzdana i korisna za procjenu poremećaja spavanja kod oboljelih od PB, osobito za procjenu dnevne pospanosti za što je SCOPA-S podobnija od PDSS-2. (64)

5.10. Kingova ocjenska ljestvica za bol u PB

Kingova ocjenska ljestvica za bol (eng. *King's Parkinson's disease pain scale* – KPPS) je prva specifična ljestvica za bol u PB. Bol je jedna od glavnih, ali i nedovoljno objašnjenih nemotoričkih tegoba oboljelih od PB, za koju se smatra da je heterogena i multifaktorijalnog podrijetla.

KPPS ima sedam domena s ukupno 14 stavki, pri čemu se svaka ocjenjuje s bodovima 0-3 i množi ovisno o učestalosti pojavljivanja brojevima 0-4. Prema tome, mogući ukupni broj bodova iznosi između 0 i 168. Ispitivanje provodi liječnik postavljajući pitanja bolesniku i pratnji (ukoliko je potrebno) te ocjenjuje težinu i učestalost boli. Pitanja se odnose na vrstu, lokalizaciju, intenzitet i učestalost boli, kao i na njezin odnos s motoričkim fluktuacijama ili muskuloskeletnom boli. Spomenute domene boli su: muskuloskeletna bol, kronična bol, bol povezana s fluktuacijama, noćna bol, orofacijalna bol, diskoloracija i edem te radikularna bol.

Ljestvica je jednostavna za korištenje i potrebno je svega 10-15 minuta za njezino ispunjavanje. Dobiveni podaci pružaju informacije o različitim tipovima boli u PB, široko klasificiranih na nociceptivne i neuropatske obrasce. Studije pokazuju da je KPPS valjana i pouzdana ljestvica, čiji rezultati dobro koreliraju s težinom bolesti. (65)

5.11. Ocjenke ljestvice koje se odnose ne kvalitetu života u PB

Ljestvice koje procjenjuju kvalitetu života u PB (eng. *Health-Related Quality-of-Life Scales in Parkinson's Disease* – HrQoL PD) osobito su važne kod dugoročnog praćenja, a većina raspoloživih ljestvica ovisi o samoprocjeni samog bolesnika. Postoje univerzalne ljestvice za procjenu kvalitete života koje se koriste u mnogim bolestima te specifične ljestvice, posebno stvorene za neku konkretnu bolest. Među univerzalnim ljestvicama najpopularnije u PB su *Sickness Impact Profile* (SIP) i *Short-Form Health Status Survey* (SF-36). Ljestvice koje su specifične za PB uključuju PDQ-39 i *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL).

Pojam kvalitete života (eng. *quality of life* – QoL) sastoji se od najmanje tri široke domene: fizičke, mentalne i društvene. U medicini se često koristi koncept kvalitete života vezan uz zdravlje (eng. *health related quality of life* – HrQoL), koji se posebno fokusira na utjecaj bolesti i liječenja na percepciju bolesnika o njihovom zdravstvenom statusu i subjektivnom blagostanju

ili zadovoljstvu sa životom. Subjektivni čimbenici QoL u PB su: percepcija simptoma, razina kondicije, samopoimanje (eng. *self-image*), zadovoljstvo obiteljskim životom, radom, ekonomskom situacijom, interakcijom s drugim ljudima, socijalnom podrškom i životom općenito. S druge strane, postoje objektivni čimbenici QoL u koje ubrajamo: kliničku sliku bolesti, socijalni status, socijalne i životne uvjete te društvene kontakte. Ljestvice za procjenu QoL u PB mogu uključivati samo subjektivne ili samo objektivne, ali i kombinaciju navedenih čimbenika. Najpouzdanija i najpoželjnija je procjena samog bolesnika, iako upitnike mogu ispunjavati i članovi obitelji oboljelog, skrbnik ili zdravstveni djelatnik, onda kada to bolesnik nije u mogućnosti.

Univerzalna ljestvica SF-36 sastoji se od 36 pitanja podijeljenih na osam domena, za čije je popunjavanje potrebno oko 10 minuta, a odgovori se odnose na razdoblje od posljednjih mjesec dana. Veći broj bodova upućuje na bolje zdravstveno stanje. Posebno je korisna u predviđanju tijeka bolesti, a nedostaci uključuju relativno nisku osjetljivost na promjenu QoL bolesnika. Druga spomenuta univerzalna ljestvica je SIP koja omogućuje procjenu 12 područja djelovanja i dviju dimenzija (fizičke i psihosocijalne), a osjetljiva je na eventualne promjene stanja bolesnika. Veći broj bodova upućuje na lošije zdravstveno stanje. Nedostatak SIP ljestvice je njezina duljina (136 stavki) zbog čega je za ispunjavanje potrebno 30 minuta.

PDQL ljestvica je specifična za PB, a sastoji se od 37 stavki grupiranih u četiri skupine. To su redom: simptomi parkinsonizma koji također uključuju nuspojave levodope (14 stavki), simptomi koji se nazivaju „sistemski“ (poteškoće s hodanjem, loše raspoloženje, iscrpljenost, konstipacija, urinarna inkontinencija – sedam stavki), emocionalna sfera (devet stavki) i društvene funkcije (hobiji, spolni odnosi, rekreacija, javni govor i sl. – sedam stavki). Svaka stavka nudi mogućnost izbora jednog od pet ponuđenih odgovora: 1 (trajno), 2 (većinu vremena), 3 (ponekad), 4 (malo, rijetko), 5 (nikad). Ukupni broj bodova tako iznosi između 37 i 185, pri čemu veći rezultat upućuje na bolje zdravstveno stanje. Statističkim izračunom dokazana je korelacija između simptoma PB i njihovih učinaka na emocionalno i društveno stanje bolesnika. O drugoj specifičnoj ljestvici za PB (PDQ-39) već je bilo govora u ovom radu.

Rezultati QoL-a se obično nadopunjuju procjenjivanjem kognitivnih funkcija i depresije, budući da ti čimbenici značajno utječu na osjećaj kvalitete života. Osim depresije i kognitivnog oštećenja, važno je i procjenjivanje umora i mjerenje funkcionalnog statusa, osobito ako se radi u znanstvene svrhe.

Prema različitim autorima, kognitivno oštećenje se nalazi kod 40-65% oboljelih od PB. U preliminarnoj dijagnozi ovih poremećaja najčešće korišteni testovi uključuju: Bentonov test, *Mini Mental State Examination* (MMS), *Clock Drawing Test*, *Rosenbaum vision screening test* (PVS) i Wechslerov test.

Depresija u PB je najčešće istraživani poremećaj raspoloženja koji utječe na kvalitetu života kod oboljelih od PB, a njezina se prevalencija procjenjuje na 40-60% bolesnika. Za depresiju je u nekoliko studija utvrđeno da je najbolji pokazatelj ukupne kvalitete života. Testovi koji se koriste za procjenu depresije u PB uključuju: Beckov inventar (eng. *Beck's Inventory*), Hamiltonovu ljestvicu (eng. *The Hamilton Scale*), *Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS, Zungovu ljestvicu (eng. *Zung scale*) i *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* – MADRS. Pri tom je Hamiltonova ljestvica korisnija kod starijih, a Beckova kod mlađih bolesnika. Ranije provedene studije jasno ukazuju na negativan učinak depresije na QoL.

Umor je jedan od najčešćih simptoma PB i povezan je sa smanjenom kvalitetom života oboljelih. Noviji podaci upućuju na to da umor u PB ima sve veću učestalost pojavljivanja, a može se definirati kao nekontrolirana apatija, manjak energije ili osjećaj iscrpljenosti koji nisu povezani s depresijom ili sa slabošću mišića. Za procjenu umora je razvijeno više od 30 ljestvica, a među njima su najčešće korištene *Fatigue Severity Scale* – FSS i *Modified Fatigue Impact Scale* – MFIS.

Zaključno, nijedna od opisanih ljestvica nije potpuno bez ograničenja, ali se smatra da pokrivaju potrebe znanstvenih istraživanja o HrQoL-u u PB. Nadopunjavanjem i razvijanjem postojećih ljestvica, poboljšat će se njihove karakteristike, osobito kad su u pitanju specifične ljestvice o QoL u PB.(66,67)

6. Zaključak

PB je bolest kompleksne kliničke slike, u kojoj se isprepliću brojni motorički i nemotorički simptomi različito izraženi kod svakog pojedinog bolesnika. Stoga ne iznenađuje činjenica postojanja velikog broja ocjenskih ljestvica za PB, budući da nije moguće osmisliti jednu koja bi pokrivala cijeli spektar simptoma i uz to bila dovoljno pouzdana, valjana i lako primjenjiva. Ocjenke ljestvice imaju važnu ulogu u praksi jer omogućuju procjenu stupnja težine bolesti, praćenje i predviđanje daljnjeg razvoja bolesti te procjenu učinkovitosti propisane terapije za svakog bolesnika posebno. Ljestvice se osmišljavaju s ciljem da budu što jednostavnije za uporabu, a da pri tome ne oduzimaju previše vremena te da im klinička preciznost, valjanost i pouzdanost budu prihvatljivi. Pojedine ljestvice su usmjerene isključivo na motoričke simptome parkinsonizma, dok se druge odnose na nemotorički spektar simptoma. Međutim, najbolje rezultate i precizan uvid u zdravstveno stanje bolesnika moguće je dobiti tek njihovom kombinacijom. Upravo je nekoć nedovoljno usmjerena pozornost na nemotoričke simptome, koji nerijetko narušavaju kvalitetu života više od motoričkih, dovela do nastanka brojnih novijih nemotoričkih te revidiranja postojećih, do tad isključivo motoričkih ljestvica.

UPDRS, odnosno njena novija inačica MDS-UPDRS, kombinira motoričke i nemotoričke simptome te je danas najpoznatija i najkorištenija ljestvica za PB, za koju je proveden i najveći broj istraživanja. Pokazuje visoku unutarnju konzistentnost i pouzdanost, umjerenu do dobru valjanost i ima stabilnu strukturu. Osim UPDRS sličnu valjanost i pouzdanost još pokazuju HY i SE-ADL ljestvice. S druge strane, o pouzdanosti i valjanosti ostalih korištenih ljestvica je teže govoriti upravo zbog nedovoljnog broja provedenih kliničkih ispitivanja na tom području te se one zato najčešće koriste kao nadopuna jednoj od gore spomenutih ljestvica (UPDRS, HY, SE-ADL).

Jednostavne, ali pouzdane i reproducibilne ljestvice ocjenjivanja su važan alat u praksi i kliničari bi trebali znati kada i kako ih koristiti, kako bi se bolesnicima omogućila najbolja moguća skrb.

7. Zahvale

Zahvaljujem se u prvom redu svojoj mentorici, prof.dr.sc. Srđani Telarović na izrazitoj srdačnosti, susretljivosti i stručnim savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama na podršci tijekom svih šest godina druženja, koji su pomagali u učenju i uljepšali studentske dane.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, sestri i bratu na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju mi pružaju cijeli život, sigurna sam da bi bez njih ovaj put bio neusporedivo teži.

8. Literatura

1. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
2. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* 2016 Nov 1;188(16):1157–65.
3. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 May;14(2):223–36.
4. Perić M, Telarović S. Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti. *Neurol Croat* 2012;61(1-2):11-21.
5. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V, ur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada;2009.Str.272-301.
6. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017 Aug 1;124(8):901–5.
7. Vuletić V. Parkinsonova bolest-nove spoznaje. *Medicus* 2019;28(1):27-32.
8. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease—East Versus West. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5(1):14.
9. Parkinson's Disease Statistics - Parkinson's News Today [Internet]. [pristupljeno 14.05.2019.]. Dostupno na: <https://parkinsonsnewstoday.com/parkinsons-disease-statistics/>
10. Svjetski dan Parkinsonove bolesti | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: 2018. [pristupljeno 14.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/>
11. Mudrovčić M, Đerke F. Poremećaji pokreta [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 Aug [pristupljeno 15.05.2019.]. Dostupno na: http://gyrus.hiim.hr/images/gyrus10/Gyrus10_web_verzija_Part2.pdf
12. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012 Dec;72(6):893–901.

13. Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet* 2014 Aug 9;384(9942):532–44.
14. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Jun 1;51(6):745–52.
15. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997 Aug 28;388(6645):839–40.
16. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013 Jan 27;9(1):13–24.
17. Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, Pampflett R, Collins S, Hill AF, et al. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology* 2011 Feb;43(2):93–102.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.
19. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain* 2013 Apr;136(4):1128–38.
20. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008 May 6;14(5):504–6.
21. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol* 2017 Dec 15;817:86–95.
22. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 May;26(6):1049–55.
23. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord* 2016 Jul;31(7):957–61.
24. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Apr 1;84(4):409–15.

25. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Apr 1;79(4):368–76.
26. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001 Nov 1;124(11):2131–46.
27. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 1994 Jun;117(3):517–29.
28. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015 Oct;30(12):1591–601.
29. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, Deuschl G. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Transl Neurodegener* 2017;6:16.
30. Gironell A, Pascual-Sedano B, Aracil I, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinsons Dis* 2018 Sep 30;2018:1–5.
31. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May [cited 2019 May 16];17(5):427–42.
32. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Parkinsonova bolest [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; 2014 [pristupljeno 16.05.2019.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/diskinezije-i-bolesti-malog-mozga/parkinsonova-bolest>
33. Symptoms - Rigidity | ParkinsonsDisease.net [Internet]. [pristupljeno 16.05.2019.]. Dostupno na: <https://parkinsonsdisease.net/symptoms/rigidity/>
34. Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A, et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord* 1999 Nov;14(6):947–50.
35. Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Rev Neurosci* 2016 Jan 1;27(5):549–55.
36. Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006 Dec;253(S7):vii14–6.

37. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013 Jan 15;80(3):276–81.
38. Chaudhuri KR, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009 May 1;8(5):464–74.
39. Shen Y, Liu C-F. Sleep Disorders in Parkinson's Disease: Present Status and Future Prospects. *Chin Med J (Engl)* 2018 Apr 20;131(8):883–5.
40. Selvaraj VK, Keshavamurthy B. Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Clin Diagn Res* 2016 Feb;10(2):OC09-12.
41. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 Apr 15;27(5):617–26.
42. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5(4):681.
43. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015 Oct;30(12):1600–11.
44. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* 2017 Dec 23;3(1):17013.
45. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012 Aug 10;8(8):435–42.
46. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis* 2013 Jan 1;3(3):255–69.
47. Jonjić D. Uloga ljekarnika u terapiji i liječenju Parkinsonove bolesti. *Medicus* 2014;23(2):145-157.
48. Borovečki F. Demencija u Parkinsonovoj bolesti - PLIVAZdravlje [Internet]. PLIVAZdravlje; 2016 Apr [pristupljeno 20.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28127/Demencija-u-Parkinsonovoj-bolesti.html>

49. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014 Feb;13(2):141–9.
50. Borgemeester RWK, van Laar T. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 Dec;45:33–8.
51. Telarović S. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti - PLIVAzdravlje [Internet]. PLIVAzdravlje; 2016 Apr [pristupljeno 20.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/28128/Nemotoricki-simptomi-Parkinsonove-bolesti.html>
52. Lovrić O. Kvaliteta života oboljelih od Parkinsonove bolesti korisnika LCIG sustava [Internet]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Sveučilišni preddiplomski studij Sestrinstvo; 2017 [Pristupljeno 21.05.2019.]. Dostupno na: <https://repozitorij.mefos.hr/islandora/object/mefos:485/preview>
53. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson disease manifestations. *Curr Protoc Neurosci* 2009 Oct;Chapter 10:Unit10.1. doi:10.1002/0471142301.ns1001s49.
54. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
55. MDS Rating Scales [Internet]. International Parkinson and Movement Disorder Society; 2019 [pristupljeno 23.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales.htm>
56. MDS-UPDRS Permissions [Internet]. 2008 [pristupljeno 23.05.2019.]. Dostupno na: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS_English_FINAL_February2019.pdf
57. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. *Movement* Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The *Movement* Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004 Sep;19(9):1020–8.

58. Parkinson's Resource Organization. Five Stages of Parkinson's Disease [Internet]. 2018 May [pristupljeno 24.05.2019.]. Dostupno na:
<http://parkinsonsresource.org/news/articles/five-stages-of-parkinsons/>
59. Downward E. Diagnosis - Rating Scales [Internet]. Health Union, LCC; 2018 Mar [pristupljeno 24.05.2019.]. Dostupno na:
<https://parkinsonsdisease.net/diagnosis/rating-scales-staging/>
60. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 Sep;17(5):867–76.
61. Venkatesh V. Review and assessment of the rating scales of Parkinson's disease. *IJAS* [Internet]. 2018 Nov [pristupljeno 26.05.2019.];5. Dostupno na: http://www.ijas-apm.com/Uploads/Media/Journal/20180410050822_3rd%20ICSELM%2027.pdf
62. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997 Dec;12(6):805–14.
63. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011 Mar 1;26(4):644–52.
64. Martinez-Martin P, Visser M, Rodriguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ, et al. SCOPA-sleep and PDSS: Two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Sep 15;23(12):1681–8.
65. Chaudhuri KR, Rigos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord* 2015 Oct 1;30(12):1623–31.
66. Opara JA, Broła W, Leonardi M, Błaszczuk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life* [Internet]. 2012 Dec 15;5(4):375–81.
67. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-Related Quality-of-Life Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. [pristupljeno 28.05.2019.]; Dostupno na:
https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Task-Force-Papers/Health_Related_QoL.pdf

9. Životopis

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Elizabet Deljak

Datum rođenja: 26.9.1994.

Mjesto rođenja: Villingen-Schwenningen, Savezna Republika Njemačka

OBRAZOVANJE

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009.-2013. Opća Gimnazija Tina Ujevića, Glamoč

2001.-2009. Osnovna škola Glamoč

Aktivno se koristim njemačkim i engleskim jezikom.