

# Ultrazvučna analiza mezencefaličkih jezgara u bolesnika s Parkinsonovom bolesti s depresivnim simptomima i bez depresivnih simptoma

---

**Blažina, Katarina**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*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:105:446074>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-08**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Blažina**

**Ultrazvučna analiza mezencefaličkih  
jezgara u bolesnika s Parkinsonovom  
bolesti s depresivnim simptomima i  
bez depresivnih simptoma**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Blažina**

**Ultrazvučna analiza mezencefaličkih  
jezgara u bolesnika s Parkinsonovom  
bolesti s depresivnim simptomima i  
bez depresivnih simptoma**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Maja Relja

Veliko hvala menorigi prof.dr.sc. Maji Relja, voditeljici ovog rada, na pomoći, razumijevanju i strpljenju tijekom izrade disertacije. Tijekom izrade disertacije svoju svesrdnu podršku i neprocjenjive savjete pružili su mi prof.dr.sc. Fran Borovečki i prof.dr.sc. Alma Mihaljević-Peleš, na čemu im najiskrenije zahvaljujem. Također zahvaljujem djelatnicima Klinike za neurologiju kao i djelatnicima Klinike za psihijatriju KBC-a Zagreb.

## SADRŽAJ:

1.	UVOD I SVRHA RADA	1
1.1.	PARKINSONOVA BOLEST	1
1.2.	EPIDEMIOLOGIJA	1
1.3.	KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOSTIKA	1
1.3.1.	NEMOTORIČKI SIMPTOMI PARKINSONOVE BOLESTI	4
1.3.1.1.	DEPRESIJA KAO NEMOTORIČKI SIMPTOM PARKINSONOVE BOLESTI	6
1.3.1.2.	OSTALI NEMOTORIČKI SIMPTOMI	8
1.4.	SLIKOVNI PRIKAZI U DIJAGNOSTICI PARKINSONOVE BOLESTI	10
1.4.1.	MAGNETSKA REZONANCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIVNIM SIMPTOMIMA	10
1.4.2.	FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA PARKINSONOVE BOLESTI	11
1.4.2.1.	PET U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIJOM	12
1.4.2.2.	DAT SCAN U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIJOM	12
1.4.2.3.	SCINTIGRAFIJA MIOKARDA	13
1.4.3.	ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA	15
1.4.3.1.	ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI	15
1.4.3.2.	ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U DEPRESIJI	18
1.4.3.3.	ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U OSTALIM EKSTRAPIRAMIDNIM BOLESTIMA	20
1.5.	TERAPIJA DEPRESIJE U PARKINSONOVOJ BOLESTI	22
1.5.1.	FARMAKOLOŠKA TERAPIJA	22
1.5.2.	NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA	22
2.	HIPOTEZA	23
3.	CILJEVI	24
3.1.	OSNOVNI CILJ	24

3.2.	SPECIFIČNI CILJEVI	24
4.	MATERIJALI I METODE	25
4.1.	ISPITANICI	25
4.2.	METODE	26
4.2.1.	KLINIČKE OCJENSKE LJESTVICE U PARKINSONOVOJ BOLESTI	26
4.2.2.	KLINIČKA OCJENSKA LJESTVICA ZA DEPRESIJU U PARKINSONOVOJ BOLESTI	27
4.3.	TEHNIKA ULTRAZVUČNE ANALIZE	28
4.4.	STATISTIČKE METODE	33
5.	REZULTATI	34
5.1.	USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI, VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM I KONTROLAMA	34
5.2.	USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI S I BEZ SIMPTOMA DEPRESIJE	43
5.3.	USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI SA SIMTOMIMA DEPRESIJE I SKUPINE S VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM	50
6.	RASPRAVA	56
7.	ZAKLJUČAK	61
8.	SAŽETAK	62
9.	SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU	63
10.	POPIS LITERATURE	64
11.	BIOGRAFIJA	76

## POPIS SKRAĆENICA

AD- Alzheimerova bolest

BDI- *Beck Depression Inventory*

CBD- kortikobazalna degeneracija

DBS- duboka moždana stimulacija

DaT SCAN- SPECT mozga s 123-I-ioflupanom

ET- esencijalni tremor

Fe- željezo

FTD- frontotemporalna demencija

HD- Huntingtonova bolest

H&Y- Hoehn and Yahr skala

LV- anteriorni rog lateralne komore

MR- magnetska rezonancija

MSCT- višeslojna kompjuterizirana tomografija

MIBG- metajodbenzilguanidin

MSA- Multipla sistemna atrofija ( MSA-P- Multipla sistemna atrofija-parkinsonizam)

MAO-B- monoamin-oksidaza B

MoCA- Montreal Cognitive Assessment Score

NL- lentikularna jezgra

NR- jezgre rafe

NC- kaudatus jezgra

NMS- nemotorički simptomi

OSA- opstruktivna apneja u snu

PB- Parkinsonova bolest ( PBd- Parkinsonova bolest s depresijom, PBnd- Parkinsonova bolest bez depresije)

PSP- Progresivna supranuklearna paraliza ( PSP-P- Progresivna supranuklearna paraliza-parkinsonizam)

PLMD- periodično pokretanje nogu u snu

PET- pozitronska emisijska tomografija

REM- *rapid eye movement* ( brzo pokretanje očiju u snu)

RBD- *REM behaviour sleep disorder* ( poremećaj REM faze spavanja)

RLS- sindrom nemirnih nogu ( iRLS- idiopatski sindrom nemirnih nogu)

RN- crvena jezgra

SCA- spinocerebelarna atrofija

SN- supstancija nigra ( SN+- hipereogena supstancija nigra)

SPECT- jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

SSRI- inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI- inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

QSBB- *Queen Square Brain Bank*

TCD- transkranijaska sonografija

TCA- triciklički antidepresivi

UPDRS- *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

V3- treća komora



# **1. UVOD I SVRHA RADA**

## **1.1 PARKINSONOVA BOLEST**

Parkinsonova bolest (PB) je druga po učestalosti kronična progresivna neurodegenerativna bolest nakon Alzheimerove bolesti (AD), a klinički je karakterizirana poremećajima pokreta (1). Najučestaliji oblik PB-i je akinetsko-rigidni, karakteriziran bradikinezijom, hipokinezom, rigiditetom, tremorom i posturalnom nestabilnošću (1).

## **1.2. EPIDEMIOLOGIJA**

Incidencija PB-i je 1-2% u populaciji starijoj od 60 godina uz povećanje prevalencije sa starošću kao vodećim rizičnim faktorom. Međutim PB se sve više dijagnosticira u mlađoj populaciji te je danas 20% oboljelih mlađe od 60 godina a procjenjuje se da će se prevalencija PB-i do 2030 godine udvostručiti, pogotovo u razvijenim zemljama (2). Uspoređujući spolove incidencija i prevalencija bolesti neznatno je viša među muškarcima ali uz značajniji razliku u kliničkoj prezentaciji, razvoju bolesti i odgovoru na terapiju (3). Žene su sklonije benignijem fenotipu bolesti (vjerojatno zbog utjecaja estrogena), kasnijem početku ali progresijom bolesti imaju veću šansu za razvoj komplikacija uzrokovanih terapijom, pokazuju značajniji oporavak dnevnih aktivnosti nakon duboke moždane stimulacije (DBS-a) uz bolje rezultate na kognitivnim testovima (3). Nasuprot tome javljaju više bolnih simptoma te su sklonije depresiji (4).

## **1.3. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOSTIKA**

Simptomatologija PB-i je posljedica degeneracija nigrostrijatnog sustava te je prva neurodegenerativna bolest gdje je pronađen supstrat, odnosno deficit dopamina a što se liječi nadomjesnom terapijom. Patognomoničan je nalaz intracitoplazmatskih tjelešaca i neurita (Lewy-eva tjelešca) koji se sastoje od alfa-sinukleina (5). Braak i suradnici su 2003 godine ponudili su koncept prema kojem patološki proces započinje u nedopaminergičkim strukturama dorzalne motoričke jezgre vagusa i olfaktornog bulbosa (stadij 1) te se širi rostralno prema locusu ceruleusu (stadij 2), supstanciji nigri i amigdali (stadij 3) te dalje prema talamusu i mezokorteksu (stadij 4) uz kortikalnu zahvaćenost u posljednja dva stadija (3). Svojom teorijom dokazali su postojanje Lewy-evih tjelešaca u

olfaktrinom bulbusu i produljenoj moždini i prije zahvaćanja crne jezgre ( nemotorička faza bolesti, Braak stupanj 1-2), u trećem stupnju dolazi do razvoja prepoznatljivih motričnih simptoma(6).

Predložena je teorija o prionskom načinu širenja Lewy body patologije dok recentne studije ukazuju na gastrointestinalni početak bolesti, budući da su patološki nalazi pronađeni inicijalno u mijenteričkom pleksusu uz predloženo centripetalno širenje rostralno vagalnim živcem. Također se spominje i promjena crijevne mikrobiote kao potencijalnog uzroka bolesti (7,8).

Do danas je dijagnoza PB-i isključivo klinička ( tbl.1) što znači da se ista postavlja tek kada se pojave motorički znakovi bolesti što predstavlja određeni izazov u ranoj fazi bolesti kada je možda teško razlučiti PB od Parkinson plus sindroma ( multiple sistemske atrofije MSA, progresivne supranuklearne paralize PSP, kortikobazalne degeneracije CBD, frontotemporalne demencije FTD) te dijagnoza ovelike ovisi o kliničkom iskustvu (9). Potrebno je naglasiti kako bolest počinje godinama prije pojave tipičnih kliničkih simptoma što stvara potrebu za identifikacijom biomarkera (10). Neinvazivni slikovni biomarker je potreban u premotoričkoj fazi bolesti kada još ne postoji značajan gubitak neurona kada bi uvođenje neuroprotektivne terapije imalo smisla.

U European Journal of Neurology 2013 godine izdane su EFNS/MDS-ES smjernice za dijagnosticiranje Parkinsonove bolesti (9). Klinička slika Parkinsonove bolesti postavlja se na temelju Queen Square Brain Bank ( QSBB) kriterijima (9).

<b>Dijagnoza PB-i:</b>	<b>Isključni kriteriji za PB</b>	<b>Podržavajući kriteriji za PB</b>
<p>1. <i>Bradikinezija</i> (usporenje incijacije voljnih pokreta s progresivnom redukcijom brzine i amplitude repetitivnih pokreta)</p> <p>2. Još jedan dodatni simptom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rigiditet</li> <li>- 4-6 Hz tremor u mirovanju</li> <li>- Posturalna nestabilnost (isključeni drugi uzroci)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recidivirajući cerebrovaskularni incidenti</li> <li>- Traume glave</li> <li>- Preboljeli encefalitis</li> <li>- Okulogirične krize</li> <li>- Tretman neurolepticima na početku simptoma</li> <li>- Više od jednog bolesnog rođaka</li> <li>- Dugotrajna remisija</li> <li>- Striktna unilateralnost nakon 3 godine</li> <li>- Supranuklearna paraliza pogleda</li> <li>- Cerebelarni znaci</li> <li>- Rana pojava autonomne disfunkcije</li> <li>- Rana pojava demencije sa smetnjama memorije, govora i praksije</li> <li>- Znak Babinskog</li> <li>- Postojanje tumora ili hidrocefalusa na neuroslikovnim metodama</li> <li>- Negativan odgovor na velike doze L-dope ( ukoliko je isključena malapsorpcija)</li> <li>- izloženost MPTP-u</li> </ul>	<p><i>Tri i više za dijagnozu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unilateralni početak</li> <li>- tremor u mirovanju</li> <li>- Progresivnost</li> <li>- Perzistentna asimetrija simptoma*</li> <li>- Pozitivan odgovor na L-dopu ( 70-100%)</li> <li>- Teške L- dopom inducirane diskinezije</li> <li>- Pozitivan odgovor na L-dopu 5 godina i duže*</li> <li>- Klinički tijek preko 10 godina*</li> <li>- Hiposmija</li> <li>- Vizualne halucinacije</li> </ul>

Tablica.1. Queen Sqare Brain Bank UK PDS Brain Bank Criteria za dijagnozu PB-i

\*kriteriji koji zahtijevaju dodatnu reviziju (9).

Prema tim kriterijima simptomi se dijele na one koji moraju biti prisutni, te na podržavajuće simptome. U dvije velike studije utvrđena je senzitivnost QSBB od 91.1% te specifičnost od 98.4% uz po pozitivnu prediktivnu vrijednost od 98.6% i negativnu prediktivnu vrijednost od 90% (11).

### 1.3.1 NEMOTORIČKI SIMTOMI PARKINSONOVE BOLESTI

PB je osim motoričkim karakterizirana i nemotoričkim simptomima (NMS) koji se javljaju u svim fazama od najranije premotoričke faze pa do uznapredovalih oblika kada ti simptomi predstavljaju dio same bolesti ili se pak javljaju kao posljedica uzimanja antiparkinsonika. Iako se javljaju tijekom cijele bolesti frekvencija i intenzitet NMS su promjenjivi i ovise o nizu čimbenika.

Psihijatrijski poremećaji	Depresija
	Anksioznost
	Apatija
	Halucinacije
	Deluzije
	Delirij
	Psihoza
	Kognitivni poremećaji
	Poremećaji impulsa
	«punding» patološko kockanje, kupovanje, hiperseksualnost
Poremećaji spavanja	Smetnje REM faze spavanja
	Somnolencija tijekom dana
	Insomnija
	Iznenadne atake sna
	RLS*
	PLMD**
OSA***	
Senzorni simptomi	Hiposmija
	Bol

	Poremećaji vida
	Parestezije
Autonomna disregulacija	Disfunkcija mokraćnog mjehura
	Seksualna disfunkcija
	Poremećaj znojenja
	Ortostatska hipotenzija
	Poremećaj termoregulacije
Gastrointestinalni poremećaji	Hipersalivacija
	Disfagija
	Ageuzija
	Opstipacija
	Mučnina
	Povraćanje
Ostalo	Edemi nogu
	Dispnea
	Subkutani noduli
	Eritemi
	Gubitak/ dobitak na težini
	Umor

Tablica 2. Nemotorički simptomi PB-i (12).

\* RLS- sindrom nemirnih nogu, \*\* PLMD- periodično pokretanje nogu u snu, \*\*\* OSA- opstruktivna apnea u snu.

Svi ti simptomi mogu se javiti pojedinačno ili u najrazličitijim kombinacijama. NMS koji se javljaju u premotoričkoj fazi bolesti uvelike su ( ali ne i svi) objašnjeni Braak-ovom patoanatomskom klasifikacijom. Frekvencija NMS povećava se s dužinom trajanja bolesti (13). Pojava NMS vezana je uz poremećaje serotoninergičkog, kolinergičkog i noradrenergičkog sustava ali je isto tako posljedica dopaminergičke disfunkcije što objašnjava poboljšanje uzimanjem dopaminergičkih lijekova kao i pojavu nekih NMS vezano uz uzimanje terapije (14).

### 1.3.1.1. DEPRESIJA KAO NEMOTORIČKI SIMPTOM PARKINSONOVE BOLESTI

Depresija je čest komorbiditet u PB-i, javlja se s prevalencijom od 40 pa i do 70% , može se javiti i 20 godina prije pojave motoričkih znakova bolesti a incidencija se izrazito povećava 3-6 godina prije postavljanja dijagnoze (15).

Depresija u Parkinsonovoj bolesti koji može biti posljedica PB patologije, zaseban fenomen ili pak kombinacija, a ta se kompleksnost ističe u činjenici da samo dio pozitivno odgovara na dopaminergičke lijekove (16).

Na depresiju otpada više od polovice psihijatrijskih poremećaja u PB-i te je najznačajniji faktor koji utječe na kvalitetu života tijekom cijele bolesti. Depresija dovodi do bržeg razvoja disabiliteta, ranijeg i bržeg razvoja mentalnog i psihičkog propadanja te značajno utječe na zakazivanje na području dnevnih aktivnosti a što rezultira značajnim opterećenjem za skrbnike, zdravstveni sustav ali i cijelu ekonomiju (17).

Depresija često ostaje neprepoznata jer se simptomi preklapaju s kognitivnim smetnjama i motoričkim karakteristikama same PB-i (18).

U većine pacijenata depresija i anksioznost koegzistiraju. PROMS-PD studija čvrsto povezuje depresiju s aksijalnim motoričkim simptomima dok se anksioznost češće vidi u mlađih bolesnika i onih s motoričkim fluktuacijama (19).

Kako bi se postavila dijagnoza velikog depresivnog poremećaja prema DSM-IV klasifikaciji bolesti mora postojati 5 ili više simptoma od kojih barem jedan mora biti depresivno raspoloženje ili gubitak interesa i zadovoljstva kroz period od dva tjedna što predstavlja značajnu promjenu u odnosu na prethodno funkcioniranje pri čemu ne smiju biti prisutni znaci hipomanije/manije.

Uključujući simptomi su:

- Depresivno raspoloženje
- Značajno smanjeni interes ili zadovoljstvo u svim ili gotovo svim aktivnostima
- Gubitak/ dobitak na težini
- Insomnija /hipersomnija
- Psihomotorno propadanje
- Fatigue ili gubitak energije
- Osjećaj bezvrijednosti i neosnovane krivnje
- Smanjena sposobnost odlučivanja, koncentracije i neodlučnost

- Rekurentna razmišljanja o smrti, suicidalne ideje bez specifičnog plana ili pak tentamen sa specifičnim planom istog (20).

Simptomi se ne smiju poklapati sa simptomima za miješanu epizodu a moraju znatno utjecati na razinu socijalnog funkcioniranja. Simptomi ne smiju biti posljedica medikamentozne terapije, zlorabe alkohola ili opojnih droga ili pak posljedica somatskih tegoba ( npr. hipotireoidizam). Simptomima se ne mogu smatrati osjećaji gubitka ili žalosti (20).

Depresivnom epizodom smatra se stanje kada postoje dva od devet simptoma velikog depresivnog poremećaja, jedan mora biti depresija/ tuga ili gubitak interesa i zadovoljstva. Simptomi moraju negativno interferirati sa svakodnevnim funkcioniranjem (17).

Distimija je stanje velikog depresivnog poremećaja koji traje duže od 2 godine.

Subsindromalna depresija je stanje bez točno definiranih kriterija. Mora postojati dva ili više blagih depresivnih simptoma što su simptomi kratkog trajanja ili nisu prisutni svaki dan (20).

Ono po čemu se depresija u PB-i razlikuje od velikog depresivnog poremećaja je izraženija zabrinutost, gubitak interesa, osjećaj beznada, socijalno povlačenje, gubitak samopoštovanja, visok stupanj anksioznosti ali ne toliko izražen osjećaj krivnje. Provedene retrospektivne studije pokazuju kako je depresija rani simptom Parkinsonove bolesti te da bolesnici s depresijom imaju dva do tri puta veći rizik za razvoj PB-i od zdrave populacije a pojava depresije prediktor je lošije kvalitete života (21). Budući da je dokazan povećan rizik za razvoj PB-i u populaciji depresivnih bolesnika ukazuje se moguću važnost kliničkog skeniranja za rane znakove bolesti (22).

Rizični faktori za razvoj depresije u PB-i su: ženski spol, genetska predispozicija, izraženije su komplikacije kronične levo dopa terapije uključujući diskinezije kada se usporede s pacijentima bez depresije te pojava kognitivnih smetnji (23).

Depresija u PB-i je blaža nego u velikom depresivnom poremećaju te je uglavnom udružena s anksioznošću i ahedonijom (16).

Kognitivni poremećaji, demencija, psihotične epizode, anksioznost, smetnje spavanja i autonomni simptomi vežu se uz povećan rizik od depresije (16).

Depresija u PB-i ima karakteristike izoliranog depresivnog poremećaja ali uz određene specifičnosti kao što je i ranije spomenuto. Predominantne karakteristike su gubitak energije, psihomotorno usporenje, iritabilnost bez osjećaja krivice ili neuspjeha, poremećaji spavanja, smanjen libido te predodžba o lošem fizičkom izgledu (24).

Stariji bolesnici se više fokusiraju na somatske i vegetativne smetnje kao što su gubitak energije, bolovi, reducirana seksualna funkcija, poremećaj spavanja. Često se ti simptomi

pripisuju samoj PB-i te prolaze nezapaženo. Iako je depresija predominantni nemotorički simptom bolesti za razliku od velikog depresivnog poremećaja u sklopu kliničke depresije rizik od suicida je znatno niži (25,26).

### 1.3.1.2. OSTALI NEMOTORIČKI SIMPTOMI

*Hiposmija* se nalazi u 90% PB bolesnika a 10% asimptomatskih bolesnika s hiposmijom ima patološki nalaz SPECT-a. Prema provedenim studijama 10% bolesnika s izoliranim hiposmijom nakon 2 godine razvije znakove PB-i, a 13% nakon 5 godina (9). *Anksioznost* u 20-46% bolesnika javlja u obliku generalizirane anksioznosti, izolirane fobije, socijalne fobije i paničnih ataka. Češće je u žena a incidencija raste s dužinom trajanja bolesti. Može se javiti uz motoričke fluktuacije uglavnom prije ili tijekom off perioda. Može se javiti i izolirano u vidu nemotoričkog "off"-a. Anksioznost se kao i depresija može javiti prije motoričkih znakova bolesti najčešće u obliku paničnih ataka i fobija (27). *Apatija* uz stalni gubitak motivacije nalazimo u 30-40% bolesnika što predstavlja značajni čimbenik u redukciji kvalitete života (28). Pojava apatije u ranoj fazi bolesti vezana je uz redukciju dopamina budući da dolazi do oporavka uvođenjem dopaminergičke terapije dok je kasnije pojava vezana uz egzekutivnu disfunkciju (29). *Dopaminski disregulacijski sindrom* je teški bihevioralni poremećaj s narušenim socijalnim funkcioniranjem što je vezano uz upotrebu dopaminergijskih lijekova (hiperdozaža/samomedikacija)(30).

Učestalo je patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje, hiperfagija, „punding” (repetitivno preslagivanje, provjeravanje i sortiranje stvari), javlja se u 15-20% bolesnika (30). Osim što je vezan uz terapiju poremećaj se češće javlja u muškaraca mlađe životne dobi, pozitivnom obiteljskom anamnezom za ovisnost, uz depresiju i anksioznost. (31).

Kada se govori o *kognitivnom poremećaju* u PB-i uglavnom se radi o blagoj kognitivnoj disfunkciji koja ne remeti svakodnevno funkcioniranje.

*Demencija* se javlja u 20-30% uznapredovalih slučajeva (32). Pojava demencija povezuje se s kasnijim početkom bolesti, muškim spolom, dužinom trajanja bolesti te težinom simptoma (33). Nigrostrijatalni poremećaj dovodi do promjena u strijato-kortiko-frontalnim putevima što dovodi do frontalnog subkortikalnog sindroma koji je karakteriziran bihevioralnom psihomotornom usporenošću, disregulacijom u planiranju zadataka, neadekvatnom korištenju memorije te vizuospcijalnim poremećajem. Javlja usporeno procesuiranje podataka uz



disegzekutivni poremećaj a što je prvenstveno vezano uz kolinegičku disfunkciju (34). *Halucinacije* u PB-i javljaju se u budnom stanju, bez znakova deluzija, jednostavne su ili kompleksne, kroničnog tijeka. Uglavnom su vizualne dok su auditivne, olfaktorne ili taktilne rjeđe. Pacijenti su svjesni svojih halucinacija osim kada je istovremeno prisutna i demencija. (35). Pojavi halucinacija pridonosi poremećaj vizualne percepcije te slaba vizualna diskriminacija, starija životna dob, trajanje bolesti, poremećaj REM faze spavanja te visoke doze dopaminergičkih lijekova posebno dopaminergičkih agonista (36). *Bol* se javlja u 50% pacijenata a može biti muskuloskeletalna kao posljedica rigiditeta, atalgična bol uslijed deformiteta, distonička bol ( javlja se u 40% bolesnika). Osim toga javljaju se i krampovi te periferna i centralna neuropatska bol, dok su radikulopatije rijetke. Moguća je i pojava visceralnih bolova. Bol može biti prezentacija "wearing off"-a te se poboljšava na dopaminergičku terapiju (37). *Poremećaji spavanja* u PB-i mogu biti insomnija (37%), REM poremećaj spavanja RBD ( 30-50%), sindrom nemirnih nogu RLS (15%), periodično pokretanje ekstremiteta tijekom spavanja PLMD, parasomnije i ekscesivna dnevna pospanost. Neki od tih poremećaja mogu prethoditi motoričkim znakovima a neki se javljaju kasnije i posljedica su uzimanja dopaminergijskih lijekova. Poremećaji spavanja mogu se javiti i zbog motoričkih te nemotoričkih znakova bolesti kao što su nokturalna akineza, jutarnja distonija, krampovi i tremor. Bihevioralni poremećaji tijekom spavanja su agitacija, konfuzija, anksioznost i halucinacije(38).

*Poremećaj donjeg urinarnog trakta* u smislu nokturije, urinarne inkontinencije i povećane frekvencije javlja se u polovice pacijenata i često prethode motoričkim znakovima bolesti a posljedica su hiperaktiviteta detruzora zbog dopaminske disregulacije (39). *Seksualna disfunkcija* uključuje smanjen libido, erektilne i ejakulacijske disfunkcije za što je odgovorna hipotalamička disfunkcija preko dopamin-okситocinskih puteva (39). *Ortostatska hipotenzija* predstavlja pad sistoličkog tlaka za 20 mmHg i dijastoličkog za 10 mmHg nakon 3 minute stajanja a javlja se u 20-60% pacijenata (40). Rana pojava ortostatske hipotenzije smatra se isključnim kriterijem za postavljanjem dijagnoze PB-i, kada je dijagnoza atipičnih oblika parkinsonizma izglednija (9). Dodatni visoki rizik su muški spol, dob i velike doze levo-dope ( izazivaju hipotenziju) (41). *Opstipacija* je češća u uznapredovaloj fazi bolesti (do 60%) u vidu otežane defekacije te hipomotilitet crijeva kao posljedica lezija u dorzalnoj motoričkoj jezgri vagusa i enteričkom pleksusu, također mogu predstavljati premotorički simptom ili biti dio uznapredovale faze bolesti (42).

## **1.4. SLIKOVNI PRIKAZI U DIJAGNOSTICI PARKINSONOVE BOLESTI**

Multimodalni slikovni prikazi koriste se danas za vizualizaciju strukturalnih i funkcijskih promjena mozga koje možemo nazvati slikovnim biomarkerima.

Slikovni biomarkeri dijele se na : 1. strukturalne promjene detektirane MR-om bazirane na volumetrijskim i morfometrijskim analizama ( T1,T2, SWS), 2. detekcija oštećenja bijele tvari i mikrostrukturalnog integriteta (DWT), 3. MR spektroskopija za kvantificiranje metabolita u mozgu, 4.SPECT za evaluaciju nigrostrijatnog integriteta te cerebralne perfuzije, 5. PET-ocjenjivanje nigrostrijatne funkcije kroz mjerenje metabolizma glukoze, slikovni prikaz tau i beta amiloida te prikaz neuroinflamacije, 6. miokardijalna scintigrafija (MIBG) za određivanje disautonomije, 7. transkranijaska sonografija za mjerenje supstancije nigre i ostalih bazalnih ganglija (43).

### **1.4.1. MAGNETSKA REZONANCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIVNIM SIMPTOMIMA**

Budući da je depresija važan pretklinički biomarker PB-i mnogobrojne studije pokušale su identificirati neuralni korelat depresije u PB-i.

Konvencionalni MR uređaji jačine 1.5T koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi nedostatni su za dijagnozu presimptomatskog stadija PD-a ali je dobar za diferencijalnu dijagnozu od sekundarnih oblika kao što su cerebrovaskularna bolest, neoplazme ili normotenzivni hidrocefalus.

Skupina kineskih autora ispitala je funkcionalnu konektivnost, volumen sive tvari te frakcioniranu anizotropiju i njihovu korelaciju s anksioznim i depresivnim simptomima u PB-i. Pronađene su značajne promjene u području amigdale, parahipokampalnog girusa, prefrontalnog superiornog temporalnog korteksa u bolesnika s PB-i i depresijom (10).

Iako je dobro poznat utjecaj antidepresiva na kortikalnu konektivnost u velikom depresivnom poremećaju, taj utjecaj nije do kraja dokazan u depresiji u PB-i. Dokazana je smanjena konektivnost u antidepresivima tretiranim depresivnim PB pacijentima u usporedbi s nedeprisivima u području lijevog operkuluma, bilateralne inzule te reducirana konektivnost između desnog orbitofrontalnog korteksa i lijevih temporalnih fusiformnih struktura. Izraženija depresija povezana je sa smanjenom inzularno-frontalnom operkularnom konektivnosti (44).

Utvrđena je smanjena konektivnost u cerebelarnim pedunkulima, korpusu kalozumu te uzduž vlakana cingularnog forniksa i inferiornog longitudinalnog fascikulusa. Po prvi puta detektirana je uloga kratkih asocijativnih vlakana (U- vlakna) u PB neurodegenerativnom procesu (45).

Kvantitativna anizotropija i funkcijska MR u depresivnih PB pacijenata pokazala je negativnu povezanost s rezultatima za skale depresije u PB-i te nalaza anizotropije lijevog cinguluma, spleniuma korpusa kalozuma te anteriornog i posteriornog roga desne kapsule interne (45).

#### 1.4.2. FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA PARKINSONOVE BOLESTI

Radioizotopne funkcionalne metode PET ( obilježena levodopa 18F-dopa) i SPECT ( DaT SCAN, obilježavanje dopaminergičkog transportera) mogu ukazati na promjene nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona već u nemotoričkoj fazi čime jasno razlikuju PB od kontrola. Potrebno je naglasiti nespecifičnost tih metoda za razlikovanje PB-i od parkinsonizma u sklopu Parkinson plus sindroma, a posebno je značajna dilema u ranom stadiju bolesti ( tabl.3).

Poremećaj pokreta	SPECT	PET
	DAT ( dopminergički transporter) 123I- FP- CIT	18F- DOPA
Parkinsonova bolest	smanjeno	smanjeno
Multipla sistemska atrofija	smanjeno	smanjeno
Progresivna supranuklearna paraliza	smanjeno	smanjeno
Kortikobazalna degeneracija	smanjeno	smanjeno
Vaskularni parkinsonizam	normalno	smanjeno
Jatrogeni parkinsonizam	normalno	normalno
Demencija Lewy-evih tjelešaca	smanjeno	smanjeno
Funkcionalni parkinsonizam	normalno	normalno
Esencijalni tremor	normalno	normalno
Dopa-responsive distonija	normalno	normalno

Tablica 3. Funkcionalna dijagnostika (scintigrafski nalaz) u poremećajima pokreta

#### **1.4.2.1. PET U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIJOM**

Reducirano je nakupljanje obilježene levodope u području anteriorne jezgre kaudatusa i ventralnog strijatuma. Promjene si izraženije što su simptomi depresije izraženiji što upućuje na ulogu asocijativnih limbičkih sustava moduliranih od strane monoaminskog sustava u ranoj fazi PB-i s depresijom (46).

Limbičke mikrostrukturalne alteracije vezane uz apatiju i depresiju u PB-i naglašavaju ulogu rane disrupcije ascendentnih nedopaminergičkih projekcija te vezanih kortikokortikalnih i kortikosubkortikalnih puteva (47).

Važno je naglasiti i redukciju transportera serotonina u području jezgara rafe ( određeno 123I-FP-CIT-SPECT) u ranoj fazi PB-i, ali nije dokazano da korelira s težinom kliničkih simptoma (47).

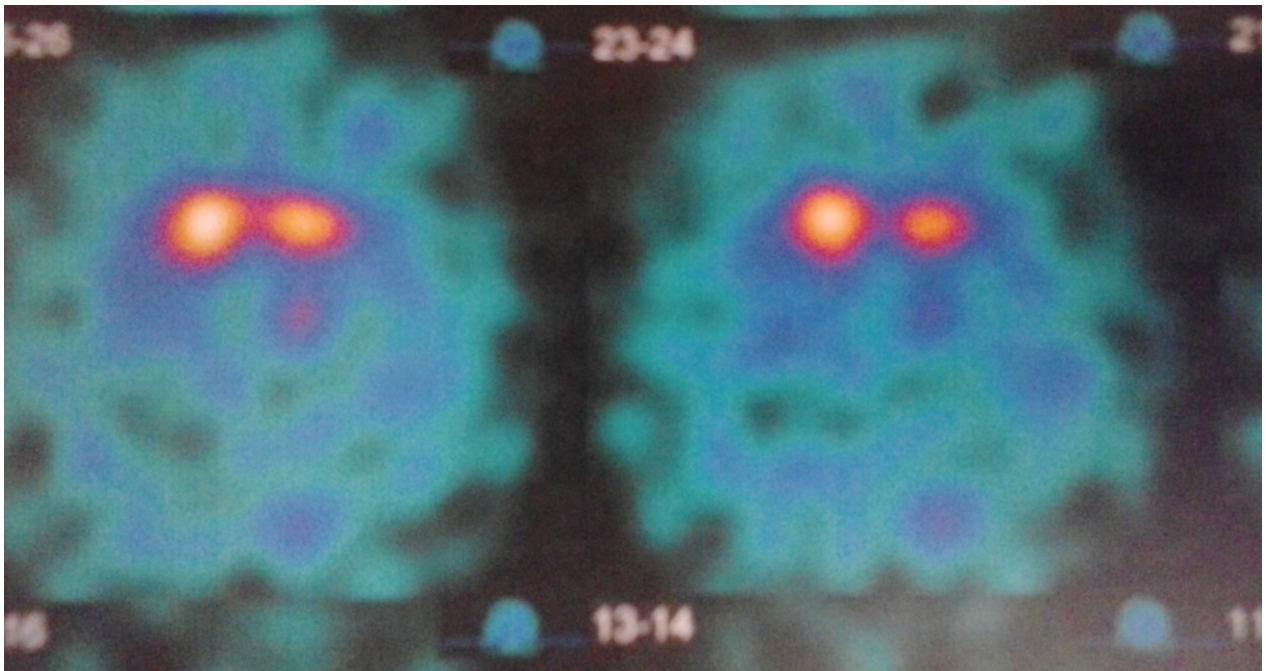
Dokazano je kako redukcija strijatalnog dopamina nije povezana s nemotoričkim simptomima PB-i, što znači da je nedopaminergički sistem odgovoran za većinu patogenetskih procesa nemotoričke faze bolesti (48).

#### **1.4.2.2. DAT SCAN U PARKINSONOVOJ BOLESTI S DEPRESIJOM**

Depresivni simptomi vezani su uz reducirano DaT vezivanje ( 123I-FP-CIT-SPECT) u području desnog kaudatusa dok su motorički simptomi vezani uz smanjeno DaT vezivanje u desnom putamenu. Rezultati sugeriraju kako su depresivni simptomi u PB-i vezani uz reducirani dopamin u području kaudatusa zbog degeneracije dopaminergičkih projekcija iz ventralnog tegmentuma (49).

Uspoređujući pacijente s velikim depresivnim poremećajem te PB pacijente s depresijom koristeći 99mTc-TRODAT-1 SPECT skupina autora je 2011 dokazala značajno smanjenje nakupljanja radiofarmaka upravo u bolesnika s PB-i i depresijom čime je podržana hipoteza da deficit dopaminskog transportera igra važnu ulogu u patogenezi depresivnog poremećaja u PB-i (49).

S druge strane neki raniji radovi ne ukazuju na redukciju dopaminskog transportera u depresivnih PB pacijenata u odnosu na nedeprativne (50).



Slika 1. DaT SCAN u PB-i: asimetrični gubitak dopaminergičke funkcije.

#### 1.4.2.3. SCINTIGRAFIJA MIOKARDA

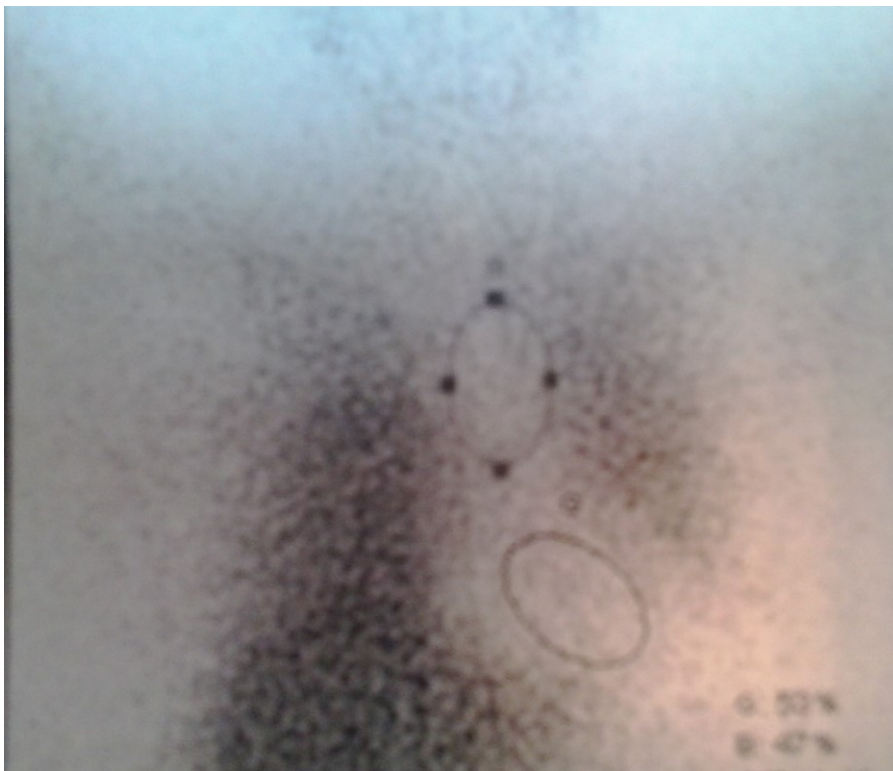
MIBG (metajodobenzilgvanidin) je analog adrenergičkog blokatora gvanetidina, ima slične mehanizme pohrane kao norepinefrin te time omogućuje neinvazivnu procjenu kardijalnih simpatičkih živčanih završetaka. Aktivno se transportira u stanice i pohranjuje u vezikularni sustav bez katabolizma putem monoamino-oksidaze. Obilježava se jodom 123. Rano nakupljanje MIBG-a predstavlja integritet i distribuciju presinaptičkog simpatičkog sistema dok nestanak MIBG-a predstavlja funkcionalni status odnosno tonus simpatičkog živčanog sustava (51). (slika2).

Miokardijalnom MIBG scintigrafijom određuje se postganglijska simpatička kardijalna inervacija. Mnoge studije su pokazale smanjeno nakupljanje MIBG-a u miokardu kod bolesnika s PB-i što predstavlja simpatičku degeneraciju u sklopu nakupljanja Lewy body tjelešaca u miokardijalnom pleksusu. PB i bolest Lewyevih tjelešaca imaju izraženu postganglijsku degeneraciju miokardijalnih simpatičkih neurona te se prema nalazu MIBG scintigrafije te dvije bolesti ne mogu razlikovati (52).

Scintigrafija se snima 15 minuta i 4 sata nakon intravenske aplikacije (rana i kasna registracija). Pretraga je visoke specifičnosti i niže senzitivnosti posebno kod pacijenta s kraćim trajanjem bolesti, tj. nalaz korelira s kliničkom slikom i trajanjem simptoma.

Izračunava se omjer MIBG nakupljanja između srca i medijastinuma (H/M omjer) koji se izražava u kvocijentima. Agregati alfa- sinukleina se talože u epikardijalnim fascikulima i to uglavnom u distalnim dijelovima aksona kardijalnih simpatičkih živaca izraženije nego u paravertebralnim simpatičkim ganglijima što govori u prilog centripetalne degeneracije simpatikusa u PB-i. U zahvaćenim živčanim završecima specifično je snižena tirozin-hidroksilaza.

MIBG ukazuje na postganglijsku simpatičku disfunkciju u PB-i a redukcija nakupljanja vidljiva je najranijoj fazi bolesti kada autonomna disfunkcija još nije izražena (53). MIBG pokazuje normalan nalaz u MSA, ET i CBD dok se u hereditarnim oblicima PB-i te u nekom slučajevima PSP-a bilježe minimalna odstupanja dok se u LDB bilježi identičan nalaz PB-i (53). Utvrđeno je reducirano nakupljanje MIBG-a u miokardu u premotoričkom stadiju bolesti; u bolesnika s blagim kognitivnim poremećajem, depresijom, anksioznošću, halucinacijama/psihozom ( u starijih bolesnika) te poremećajima REM faze spavanja (54).



Slika 2. MIBG: postganglijska simpatička disfunkcija u PB-i, smanjeno nakupljanje u miokardu.

### **1.4.3. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA**

Upotreba transkranijuskog doplera (TCD) počinje 1982 godine za evaluaciju cerebralne cirkulacije u okluzivnoj bolesti karotidnih i vertebralnih arterija te procjeni vazospazma nakon subarahnoidalnog krvarenja dok u ranim 90-ima dolazi do razvoja transkranijske B-mod sonografije u prikazu parenhima mozga i patoloških lezija, prvenstveno hematoma i tumora (55,56).

1995 godine Becker i suradnici opisuju specifičan TCD nalaz hiperehogenosti supstancije nigre u Parkinsonovoj bolesti a do tada niti jedna korištena metoda nije pokazala specifične strukturalne promjene (57).

Kasnije se upotreba transkranijuskog ultrazvuka proširila na dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu PB-i i drugih ekstrapiramidnih poremećaja (58).

Razvojem ultrazvučnih aparata visoke rezolucije postala je moguća analiza dubokih mozgovnih struktura bazalnih ganglija te detektiranje abnormalnosti koje su specifične za bolesti poremećaja pokreta prvenstveno PB-i, te kao neinvazivna metoda značajno pridonosi dijagnozi odnosno diferencijalnoj dijagnozi (59).

#### **1.4.3.1. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

Do sada su brojne studije pokazale tipičan nalaz uvećanog područja ehogenosti SN ( SN+) i do 90% a za što se smatra da je povezano s povećanom koncentracijom željeza u tom području.

TCD pokazuje povećanje područja ehogenosti lateralnih dijelova mezencefalona. Veličina ehogenosti ne korelira s težinom bolesti ( prema H&Y i UPDRS skali ) i ostaje ista tijekom pet godina bez obzira na kliničku progresiju (60). Zbog stabilnosti tog strukturalnog markera ne može se koristiti za praćenje progresije bolesti. Predstavlja depozite željeza u mezencefalonu koji se kao i drugi metali mogu ranije detektirati transkranijuskim ultrazvukom nego MR-om. U parkinsonizmu uzrokovanom ekspozicijom metalima kod taljenja kao i kod Wilsonove bolesti na TCD vidljiva je hiperehogenost NL uz normalan nalaz SN (61).

Povećanu ehogenost SN ima 17 % pacijenata s ET te do 4X većom šansom za razvoj PB-i kasnije u odnosu na zdravu populaciju, 40% pacijenata s depresijom bez znakova

parkinsonizma te 10% zdravih ispitanika (62). Također 10% zdrave populacije do 79 godina starosti imaju SN+ što bi također moglo predstavljati predispoziciju za kasniji razvoj bolesti a što se javlja samo u 1-2% slučajeva (62). SN+ u zdravih osoba vezana je uz redukciju funkcije strijatuma te minimalnim motoričkim abnormalnostima u starijih osoba (62).

10% ispitanika ima neadekvatan temporalni prozor. Hiperehogenost supstancije nigre predstavlja vulnerabilnost nigrostrijatalnog sustava te je potencijalni rizik za nastup PB-i.

10% zdrave populacije ima unilateralni ili bilateralno uvećanje ehogenosti SN na TCD-u bez kliničkih znakova bolesti, urednog nalaza MR-a, dok PET s F18-dopom pokazuje smanjenu akumulaciju u području kaudatusa i putamena. SN+ predstavlja funkcionalno oštećenje nigrostrijatalnog sustava te može biti metoda za identificiranje rizičnih pojedinaca te otvara mogućnost za primjenu rane neuroprotektivne terapije (63).

Studija iz 2006 godine ne pokazuje povezanost između hiperehogenosti SN i strijatalne patologije na DaT SCAN-u. To ukazuje da se TCD-om detektira nedopaminergična patologija kao što je detekcija depozita željeza u području mezencefalona (63, 64).

“Cut-off” vrijednost za uvećanje površine ehogenosti SN je  $0,20 \text{ cm}^2$  (75 percentila) (64).

Veličina ehogenosti SN određuje se na strani gdje je površina veća. Ta se struktura smatra stabilnim markerom budući da područje ehogenosti ne ovisi o stadiju bolesti niti se mijenja tijekom vremena i ne može se koristiti za praćenje bolesti (60).

Planimetrička kvantifikacija SN vrši se obostrano. Senzitivnost TCD za PB je 90,7% a specifičnost 82,4% s pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 92,9% te negativnom prediktivnom vrijednošću od 77,8% (65).

Kalcifikacije i akumulacija teških metala ranije se vide na TCD-u nego na ostalim slikovnim metodama ( MSCT ili MR) dok se vaskularne lezije ne vide (66).

Pravi uzrok SN+ je do kraja nerazjašnjen, smatra se da se radi o povećanoj koncentraciji željeza u tkivu a što je potvrđeno i post mortem studijama (67). Rodaci pacijenata u prvom koljenu s PB-i češće imaju SN+ uz mutacije gena vezane uz metabolizam željeza. Ceruloplazmin je važan za ulaz i izlaz željeza iz stanica te su poznate 3 genske mutacije uz pojavu PB-i i SN+: Ile63Thr mutacija, Asp544Glu, Arg798 His, mada se smatra da ovakvi nalazi vrijede samo u manjem broju slučajeva. Donja "cut-off" vrijednost hiperehogenosti SN je  $0,20 \text{ cm}^2$  bez determinirane gornje "cut-off" vrijednosti (64). Povećana



koncentracija željeza u PB-i vezana je smanjenu koncentraciju feritina što dovodi do alternativnog vezivanja željeza dok je koncentracija feritina u PSP-u i MSA uvećana. SN+ znači i manju koncentraciju neuromelanina (64). Na animalnim modelima Fe je utvrđeno kao medijator neurodegeneracije u toksičnim modelima pa time i kelacijska terapija predstavlja jednu od potencijalnih terapijskih opcija. Nakupljeno željezo Fentonovom reakcijom dovodi do oksidativnog stresa i smrti stanice. Alfa sinuklein se veže za željezo što akcelerira agregaciju u fibrile uz također produkciju slobodnih radikala (68).

Hipoehoneost rafe jezgara (NR) je prisutna u 63% ( 35-92%) s depresivnim simptomima te u samo 27% ( 10-62%) bez depresivnih simptoma što rezultira rizikom na nastanak depresije u tih pacijenata od 2,18 (95% CI 1,80-2,66;  $p < 0,01$ )(69). Ehogenost lentikularne jezgre (NL) je uglavnom normalna i u PB-i uvećana u rijetkim slučajevima(70).

Iako je SN+ uobičajen nalaz u PB-i nije utvrđena korelacija s kliničkim karakteristikama: UPDRS skalom, HY skalom ili kasnijim motoričkim odnosno nemotoričkim komplikacijama. Također nije zamijećena razlika u hiperehogenosti ovisno o tremoru ili rigoru ili dominantnoj strani. Takav nalaz potvrdile su mnoge studije te se smatra da je SN+ konstantna karakteristika PD-a koja ne podliježe promjenama (71).

SN+ je normalan nalaz u novorođenčadi, a smanjuje se do 16 godine života kada se izjednačava s ostalom populacijom. Ako ne dođe do smanjenja ehogenosti SN (sadržaja Fe) tijekom djetinjstva postoji predispozicija za oštećenje SN tijekom života što znači visoku bazalnu koncentraciju Fe u SN koja djeluje kao prooksidant što predisponira kasniju neurodegeneraciju(72).

Zdrave kontrole s nalazom SN+ te patološkim nalazom PET-a ali asimptomatske s obzirom na motoričku funkciju pokazuju jasno slabiji rezultat na testu verbalne fluentnosti ( HIT-Word test)(67).

Postotak SN+ u zdravoj populaciji je znatno veći od procijenjenog rizika za razvoj PD-a (67).

### 1.4.3.2. ULTRAZUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U DEPRESIJI

Promjene NR u psihijatrijskih bolesnika prvi puta su opisane 1994 godine (130). Redukcija ehogenosti NR u velikom depresivnom poremećaju opisna je i u više recentnih studija a do 10% zdrave populacije ima takav nalaz (73,74).

Reducirana ehogenost NR karakterističan je nalaz u unipolarnoj depresiji, depresiji u sklopu PB-i te Wilsonove bolesti dok je nema u bipolarnom afektivnom poremećaju, shizofreniji, multiploj sklerozi s depresijom ili drugim kroničnim bolestima u kojima se javlja depresija a takav nalaz svakako ukazuje na povezanost patofizioloških procesa unipolarne depresije i PB-i (75).

Patomorfološka interpretacija hipoehogenosti NR i dalje nije do kraja razjašnjena. Promjene NR ukazuju na afekciju bazalnog limbičkog sistema a dovodi se u vezu i s disrupcijom frontalnih traktova. Također je dokazano da je ta disrupcija reverzibilna korištenjem antidepresiva te nije povezana s težinom bolesti, dok poremećaji koji pogađaju projekcijska područja limbičkog sustava ne dovode do strukturalnih promjena NR ali se fenotipski prezentiraju depresijom.

Promijene ehogenosti NR objašnjavaju se promjenom impedancije tkiva kao posljedica promjena mikroarhitekture tkiva a zbog modifikacije denziteta tkiva, sastava intersticijskog matriksa i integriteta traktova (76).

Kontradiktorni si nalazi studija koje povezuju hipoehogenost NR s težinom depresivnih simptoma (69,77). Hipoehogene NR prisutne su u 67% (37-95%) depresivnih te samo 15% (5-36%) nedeprativnih subjekata bez anamneze za neurodegenerativne bolesti. Hipoehogene NR u nedeprativnoj skupini povezana je s relativnim rizikom od kasnijeg razvoja depresije od 3.03 (95% CI 2,44-3,75;  $p < 0,01$ ) (69).

Promjena ehogenosti NR detektira se u 50% pacijenata s velikim depresivnim poremećajem a postotak značajno raste kod suicidalnih bolesnika. Hipoehogenost NR je izraženije u depresivnih bolesnika sa suicidalnim idejama uz negativnu korelaciju ehogenosti s brojem depresivnih epizoda te težinom depresije (77).

Studije su pokazale negativnu korelaciju ehogenosti NR s težinom motoričkog deficita u PB-i s depresijom. Osim procjene ehogenosti NR u velikom depresivnom poremećaju bitna je i procjena SN. TCD se prikazao kao dobro prognostičko sredstvo za diferencijaciju velikog depresivnog poremećaja prema depresivnom raspoloženju.

Kombinacija hipoehogenosti NR uz SN+ u starijih pacijenata s motoričkim smetnjama, smanjenom verbalnom fluentnosti i depresijom predstavlja marker vulnerabilnosti za kasniji razvoj PB-i (78).

Ta kombinacija pokaza se učestalijom u PB bolesnika s anamnestičkim podacima o depresiji kao i u bolesnika s depresijom i motoričkim simptomima (78). SN+ u zdravih ispitanika također se povezuje s motoričkom asimetrijom te reduciranom semantičkom i egzekutivnom funkcijom (79).

Ehogenost NL, jezgre kaudatusa (NC) kao i širina ventrikularnog sustava ne ovisi o depresivnim kao niti o PB simptomima (80).

Bipolarni afektivni poremećaj bez obzira na fazu bolesti ne pokazuje hipoehogenost NR, štoviše opisana je hiperehogenost (81).

Ostaje nadalje nejasno da li je hipoehogenost marker depresije ali svakako može predstavljati važan dijagnostički alat koji olakšava odluku o početku terapije a isto tako može skratiti trajanje terapije te potencijalni marker suicidalnosti (82).

Mnoge studije su pokazale abnormalni nalaz NR u depresiji u sklopu PB-i u 63% ( 35-92%) te u 27% ( 10-62%) nedeprisivnih parkinsoničara što znači da nalaz hipoehogenosti NR predstavlja relativni rizik od 2,18 ( 95% CI, 1,80-2,66:  $p < 0,001$ ) za razvoj depresije (69).

### 1.4.3.3. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA BAZALNIH GANGLIJA U OSTALIM EKSTRAPIRAMIDNIM BOLESTIMA

Dijagnoze PB-i i Parkinson plus sindroma baziraju se isključivo na kliničkim kriterijima. Ponekad je, posebno u početku bolesti teško učiniti jasnu distinkciju zbog učestalog preklapanja simptomatologije. TCD kao neinvazivna i jednostavna metoda može donekle pomoći u tom ranom razlikovanju spomenutih entiteta, imajući na umu da su TCD markeri stabilni, odnosno ne ovise o težini i trajanju bolesti.

	Ehogenost SN	Ehogenost NL	Ehogenost NR	Širina ventrikularnog sustava	Ehogenost crvene jezge
PB	↑↑↑↑	↑	↓↓*	↑ do ↑↑	0
MSA-P ili PSP-P	0 do ↑↑	↑↑↑	0	↑ do ↑↑↑↑	0
CBD	↑↑↑↑	↑↑ do ↑↑↑	0 do ↓	0 do ↑↑↑	0
Vaskularni parkinsonizam	0	↑↑	0	0	-
Normotenzivni hidrocefalus	0	↑↑	0	↑↑↑↑	-
Wilsonova bolest	↑↑	↑↑↑↑	↓*	↑↑	0
Mb. Fahr	0	↑↑↑	0	↑	-
ET	↑×	0	0	0	-
Depresija	↑↑×	0	↓↓↓f	0	0
iRLS	↓↓↓↓	0	↓↓↓*	0	↑↑↑
Distonija	0	↑↑ do ↑↑↑	0	0	-
SCA tip 3	↑↑	↑↑	0	↑↑↑↑	-
HD	0	↑ ( kaudalna jezgra ↑ do ↑↑↑)	0	↑↑↑	-

Tablica 4. Nalaz TCD u različitim poremećajima pokreta

PB- Parkinsonova bolest, MSA-P- multipla sistemska atrofija-parkinsonizam, PSP-P- progresivna supranuklearna paraliza- parkinsonizam, CBD- kortikobazalna degeneracija, iRLS- idiopatski sindrom nemirnih nogu, SCA- spinocerebelarna ataksija, HD- Hungtingtonova korea.

0= normalno, ↑=povećanje ehogenosti u manje od 25% slučajeva, ↑↑= povećanje ehogenosti u 25-50% slučajeva, ↑↑↑= povećanje ehogenosti u 50-75% slučajeva, ↑↑↑↑= povećanje ehogenosti u preko 75% slučajeva, ↓= smanjenje ehogenosti u manje od 25% slučajeva, ↓↓= smanjenje ehogenosti u 25-50% slučajeva, ↓↓↓= smanjenje ehogenosti u 50-75% slučajeva, ↓↓↓↓= smanjenje ehogenosti u preko 75% slučajeva, \*= povezano s depresijom, ×= povezano sa simptomima nalik parkinsonovoj bolesti, f= smanjena ehogenost rafe jezgara povezana je s boljim odgovorom na SSRI u odnosu na populaciju s urednim rafe jezgrama (58).

TCD nalaz	Specifična patologija	Isključna patologija	Senzitivnost %	Specifičnost %	PPV
Hiperehogena SN	PB	MSA-P ili PSP	82-98	70-100	84-100
Normalna SN	MSA-P ili PSP	PB	72	98	91-95
Normalna SN uz hiperehogenu NL	MSA-P ili PSP	PB	56-59	99-100	96-100
Normalna SN uz hiperehogenu NL	MSA-P	PB	65	100	100
3.ventrikl (> 10 mm) uz hiperehogenost NL	PSP	PB	84	98	94

Tablica 5. Senzitivnost i specifičnost TCD-a u razlikovanju PB-i od Parknson plus sindroma

PPV= pozitivna prediktivna vrijednost,MSA-P= multipla sistemna atrofija-parkinsonizam  
PSP= progresivna supranuklearna paraliza, SN= supstancija nigra, NL= lentikularna jezgra  
(58).

## **1.5. TERAPIJA DEPRESIJE U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

Pristup depresiji u PB-i kao vodećem nemotoričkom simptomu koji je prisutan cijelom dužinom trajanja bolesti može biti farmakološki i nefarmakološki.

### **1.5.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA**

Ograničene su smjernice za ciljano liječenje depresije u PB-i. Brojni radovi pokazuju statistički značajno poboljšanje upotrebom inhibitora ponovne pohrane serotonina ( SSRI). Dokazano je unapređenje kvalitete svakodnevnog života te motoričke funkcije ali uz moguće nus efekte (83). Druge su studije pokazale efikasnost inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), ali u usporedbi s SSRI imaju izraženije nus pojave u smislu aritmija, ortostatske hipotenzije i konfuzije zbog čega je njihova primjena limitirana (84).

Dopaminski agonisti pramipeksol i rotigorin pokazali su se povoljnim u tretiranju depresije u PB-i u odnosu na placebo ( dopaminergička patogeneza depresije u PD-u) (85).

Efikasnost su pokazali i triciklički antidepressivi (TCA) te MAO-B inhibitori. Mogu se koristiti i benzodiazepini ali uz dokazani nepovoljan učinak na kogniciju, poremećaj balansa te indukciju sedacije (85).

### **1.5.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA**

Bitna je uloga multidisciplinarnog pristupa. Kognitivna bihevioralna terapija pokazala je rezultate koji su usporedljivi s medikamentoznom terapijom u blažim oblicima depresije. Važnu ulogu igra i fizička aktivnost ( hodanje, ples, sport).

Uz navedene danas se nešto šire koriste i metode neuromodulacije i transkranijске magnetske stimulacije (85).

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ove disertacije polazi od pretpostavke da se ultrazvučna analiza mezencefaličkih jezgara razlikuje u bolesnika s depresijom u sklopu Parkinsonove bolesti u odnosu na bolesnike s PB-i bez depresije, te u bolesnika s u dijagnozom velikog depresivnog poremećaja.

### **3.CILJEVI**

**3.1. OSNOVNI CILJ:** Istražiti razlike ultrazvučne analize mezencefaličkih jezgara ( jezgara rafe i supstancije nigre) te ostalih jezgara bazalnih ganglija u bolesnika s Parkinsonovom bolesti s i bez simptoma depresije.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI:**

- a) Istražiti razlike oštećenja SN sa stupnjem Parkinsonove bolesti
- b) Istražiti razlike ultrazvučnog nalaza u bolesnik s depresijom u sklopu Parkinsonove bolesti i bolesnika s depresijom kao osnovnom psihijatrijskom bolesti ( velikim depresivnim poremećajem).



## 4.MATERIJALI I METODE (ispitanici-uzorak)

### 4.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno na oko 310 ispitanika.

Svi ispitanici uključeni u ispitivanje pregledani su samo u jednom navratu a prije provođenja istraživanja potpisali su odgovarajući informirani pristanak.

Bolesnici: ukupno 210 ispitanika

1. *Skupina A*: Bolesnici s Parkinsonovom bolesti bez simptoma depresije (30-80 godina)
2. *Skupina B*: Bolesnici sa simptomima depresije u sklopu Parkinsonove bolesti (30-80 godina)

U skupini A i B uključeno je 150 bolesnika.

3. *Skupina C*: Bolesnici s velikim depresivnim poremećajem kao osnovnom psihijatrijskom bolesti (30-80 godina, 60 bolesnika).

Isključni kriterij za sve ispitanike je teži kognitivni poremećaj kojeg smo utvrdili provođenjem MoCA testa („Montreal Cognitive Assesment Score“). Rezultat manji od 26 smatra se kognitivnim poremećajem te su ti ispitanici isključeni iz istraživanja (86).

Kontrolna skupina: Odrasli, zdravi ispitanici bez znakova ekstrapiramidnih poremećaja i/ili depresije. (30-80 godina), ukupno 100 ispitanika.

## 4.2. METODE

Dijagnoza PB-i postavljena je prema kliničkim kriterijima od strane „UK Parkinson Disease Society Brain Bank” (87).

Dijagnoza velikog depresivnog poremećaja postavljena je od strane psihijatra na temelju DSM IV klasifikacije bolesti (88).

### 4.2.1. KLINIČKE OCJENSKE LJESTVICE U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Za kliničku procjenu stadija Parkinsonove bolesti koristili smo Hoehn & Yahr ocjenska ljestvicu (89). Za kvantificiranje stupnja Parkinsonove bolesti koristili smo UPDRS skalu („Unified Parkinson Disease Rating Scale”) (89).

#### UNIFIED PARKINSON’S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

Skala se osim za kvantificiranje stupnja PB-i koristi i za praćenje efikasnosti terapije (89).

Sastoji se od 4 dijela. Prvi dio: ponašanje i raspoloženje (maksimalni rezultat 16).

Drugi dio: aktivnosti svakodnevnog života (maksimalni rezultat 42)

Treći dio: motorički pregled (maksimalni rezultat 108).

Četvrti dio: komplikacije terapije (maksimalni rezultat 23).

Ukupni rezultati UPDRS skale su od 0 do 199.

Prvi i drugi dio ocjenjuje se kroz anamnezu, treći dio fizikalnim pregledom a četvrti dio kroz anamnezu i klinički pregled (89).

#### HOEHN AND YAHR SKALA

Koristi se za procjenu stadija PB-i, a prednost je njena jednostavnost i laka aplikacija. Kroz nju se može pratiti tipičan obrazac progresije motoričkih oštećenja koji su vidljivi bez obzira da li bolesnik dobiva dopaminergičku terapiju ili ne (90).

Skala dobro korelira s motoričkim propadanjem, slabljenjem kvalitete života te promjenama detektiranim neuroslikovnim metodama (91).

Limitacija skale su fokusiranje na unilateralnost prema bilateralnosti simptomatologije te prisustvo odnosno odsustvo poremećenih posturalnih refleksa dok ostali motorički i nemotorički simptomi nisu zastupljeni (91).

Koristili smo originalnu verziju skale sastavljenu od 5 stavaka (90):

1. Unilateralna zahvaćenost uz minimalan ili bez funkcionalnog disabiliteta.
2. Bilateralna zahvaćenost bez smetnji ravnoteže.
3. Bilateralna zahvaćenost, blagi do srednje teški disabilitet s lediranim posturalnim refleksima ali i dalje samostalni u funkcioniranju.
4. Teški disabilitet ali još uvijek mogu stajati i hodati bez asistencije.
5. Bez asistencije vezani su uz kolica ili krevet.

#### **4.2.2. KLINIČKA OCJENSKA LJESTVICA ZA DEPRESIJU U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

Za ocjenu depresije u sklopu PB-i korištena je „Beck Depression Inventory- BDI” ocjenska ljestvica prihvaćena od strane MDS i European Section of MDS kao metoda izbora u procjeni depresije u sklopu parkinsonizma (92).

BDI-II je formiran u korelaciji s DSM-IV kriterijima za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja što uključuje mjerenje kognitivnih, afektivnih, somatskih i vegetativnih simptoma depresije (93).

BDI skala ima široku upotrebu za određivanje intenziteta depresije ne samo u psihijatrijskoj populaciji već i drugim bolestima kao što je Parkinsonova bolest, kronična bol, u osoba s disabilitetima ako što su artritis, amputacije ali i kod ratnih veterana, studenata, adolescenata i starije populacije. Također se uz depresiju koristi i u drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su poremećaji prehrane te bolesti ovisnosti (93).

<b>STAVKA</b>	<b>BODOVI</b>
Osjećaj tuge	0-3
Pesimizam	0-3
Osjećaj promašenosti	0-3
Nezadovoljstvo samim sobom	0-3
Osjećaj krivice	0-3
Osjećaj kazne	0-3
Mišljenje o sebi	0-3
Samokritičnost	0-3
Suicidalnost	0-3

Potreba za plakanjem	0-3
Osjećaj uznemirenosti	0-3
Gubitak interesa	0-3
Osjećaj neodlučnosti	0-3
Osjećaj smanjene korisnosti	0-3
Gubitak snage	0-3
Poremećaj sna	0-3
Promjena apetita	0-3
Razdražljivost	0-3
Poteškoće koncentracije	0-3
Osjećaj umora	0-3
Promjena libida	0-3
	Maksimalno 63 boda

Tablica 6. Beck-ova skala depresije (93).

Ukupni bodovi su od 0 do 63. Sastoji se od 21 stavke bodovane od 0 do 63. U psihijatriji se rezultat od 0-9 smatra normalnim, 10-17 blaga depresija, 18-29 srednje teška depresija, 30-63 teški depresivni poremećaj. Donja granica koja znači depresiju u PB-i je 14 sa senzitivnošću od 0,71 i specifičnošću 0,90 (94).

Grupa bolesnika s velikim depresivnim poremećajem pregledana je i dijagnosticirana od strane psihijatra Klinike za psihijatriju KBC Zagreb.

#### 4.3.TEHNICA ULTRAZVUČNE ANALIZE

Snimanje se vrši tako da ispitivač stoji uz ili iza glave pacijenta. Sonda se plasira na temporalni prozor a analiza se uvijek vrši obostrano. 10-20% populacije ima neadekvatan (okoštali) temporalni prozor što se ranije smatralo glavnom preprekom za korištenje transkranijuskog ultrazvuka.

Kako bi se postigao što optimalniji prikaz malih moždanih struktura kao što su bazalni gangliji koriste se primopredajnici koji koriste složeno procesuiranje signala a čime se postiže rezolucija od oko 0.7 X 1mm ako se analiza vrši u aksijalnoj ravnini (95).

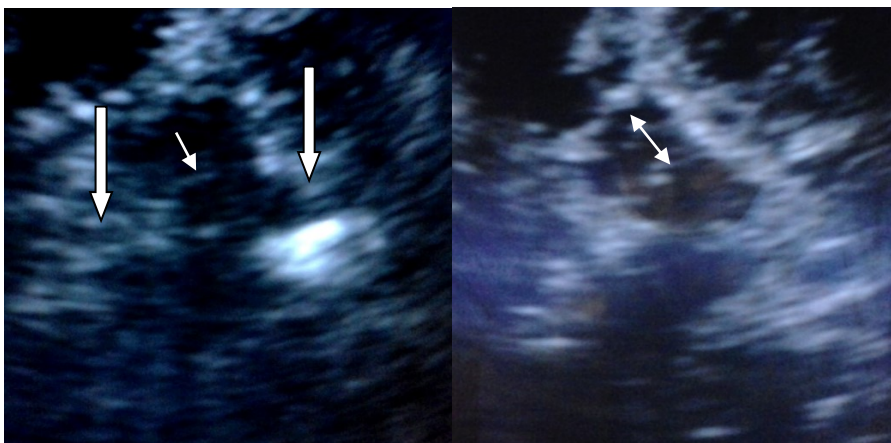
Za prikaz moždanog parenhima koriste se sektorske ultrazvučne sode jačine 2.0-3.5 Mhz, dinamičkog raspona 45-55-dB. Analiza se vrši na dubini od 14-16 cm dok se svjetlina i jačina individualno podešavaju (96).

U svrhu postizanja što boljeg prikaza moraju se zadovoljiti uvjeti neovisni o primopredajniku ako što su dostatan prozor na temporalnoj kost, pojačanje ehogenosti ciljne strukture te optimalno pozicioniranje ciljne strukture u sredinu prikaza na monitoru čime se može postići viši stupanj rezolucije intrakranijskih struktura u komparaciji s MR-om ( jačine 1.5 T) koja se koristi u kliničkim uvjetima (95).

Koristeći B-mod analizira se intenzitet sive skale. Ehogenost određene strukture određuje se usporedbom s okolnom bijelom moždanom tvari a definira se kao izoehogenost, hiperehogenost ili hipoehogenost. Aparati novije generacije pružaju mogućnost harmoničkog oslikavanja ali se rutinski ne koristi usprkos postizanju bolje rezolucije kontrasta jer prikaz uvelike ovisi o kvaliteti akustičkog temporalnog prostora i dubini insonacije (97).

Moždani parenhim je uglavnom hipoehogen a promjene u smislu hiperehogenosti vidljivi su kod depozita kalcija ( npr.kalcifikacije bazalnih ganglija), povećanog broja stanica ( tumori) ili depozitima teških metala.

Ultrazvučna analiza mezencefalona vrši se u aksijalnoj orbitotalnoj liniji. Mezencefalon se prikazuje kao leptirasta struktura okružena ehogenim bazalnim cisternama. Slika se zamrzava i zumira dva do tri puta. Analizira se ipsilateralna SN, crvena jezgra (RN) i NR ( Slika 3).



a

b

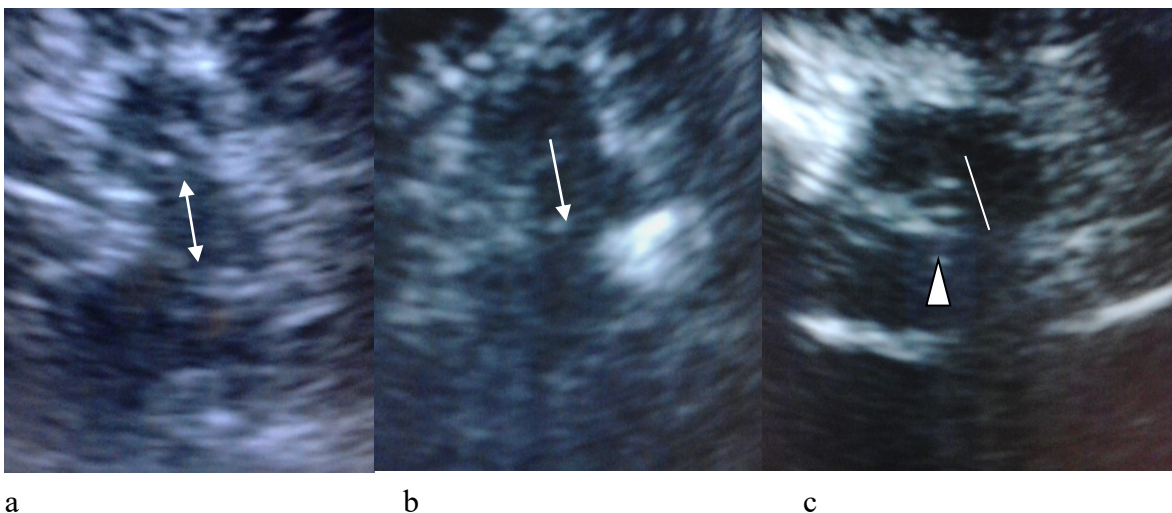
Slika 3. Mezencefalon: (a) uredan nalaz- strelica; bazalne cisterne-široke strelice, (b) unilateralno hiperehogena SN- dupla strelica

Ehogenost SN ne procjenjuje se prema intenzitetu signala već planimetričkim mjerenjem površine ehogenosti, manualno pomoću kursora. Hiper odnosno hipoehogenost SN određuje se uvećanju ili smanjenju površine. Za procjenu ehogenosti SN svaki bi laboratorij trebao prema zdravim kontrolama donijeti vlastite normative iako se generalno koriste normativi aparata Sonoline Elegra (Siemens Erlagen, Germany). Normativi za taj uređaj procjenjuju ehogenost SN kao urednu ispod 0,20 cm<sup>2</sup>, umjereno hiperehogeno 0,20-0,25 cm<sup>2</sup>, značajno hiperehogeno preko 0,25 cm<sup>2</sup> (98).

Reverberirajući ehosignali bazalnih cisterni koji okružuju mezencefalona mogu proizvesti artefakte prilikom analize SN-e (99).

NR vizualiziraju se u središnjem dijelu mezencefalona poput neprekinute linije. Procjena ehogenosti NR vrši se uspoređivanjem s intenzitetom ehogenosti crvene jezgre i bazalnih cisterni (100).

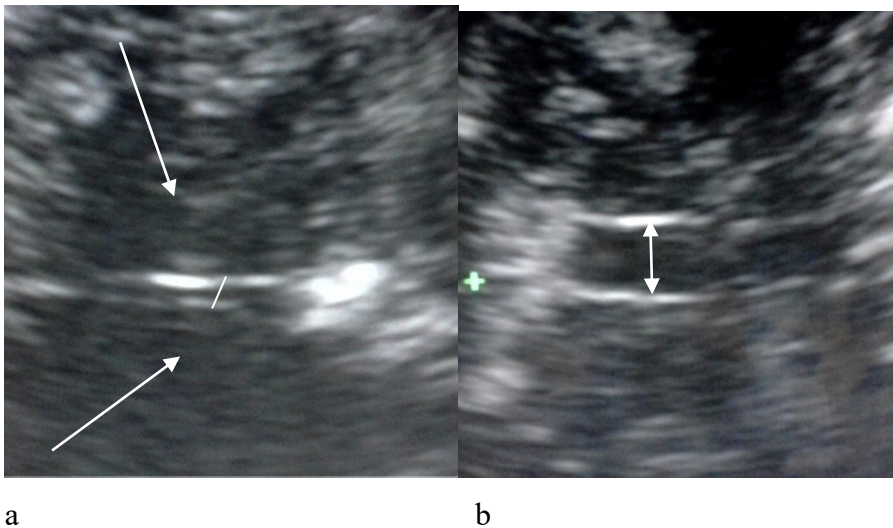
Za NR Koristi se semikvantitativna gradacija (stupanj 1: NR se ne vide, stupanj 2: smanjena ili isprekidana ehogenost, stupanj 3: neprekinuta ehogena linija čija ehogenost odgovara ehogenosti crvene jezgre i okolnih bazalnih cisterni (Slika 4). Moguće je koristiti dvostupanjsku gradaciju (stupanj 0: nevidljive, hipoehogene ili isprekidane NR, stupanj 1: hiperehogene NR u neprekinutoj liniji) (101).



Slika 4: NR;(a) uredan nalaz- dupla strelica, (b) hipoehogene NR- strelica, (c) anehogene NR- linija; crvena jezgra – glava strelice

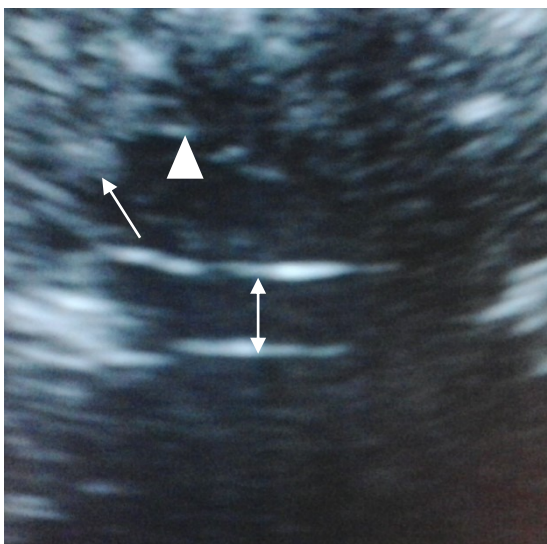
RN nalazi se posteriorno od SN-e, blizu središnje linije. Intenzitet ehogenosti RN nije još jasno precizirana već se vrši gruba procjena usporedbom intenziteta signala s bazalnim cisternama te planimetričkim mjerenjem (102).

Zakretanjem sonde iz ravnine mezencefalona 10-20 stupnjeva prema gore vrši se transkranijaska analiza diencefalona. Procjenjuje se transverzalni dijametar kontralateralnog roga lateralne komore te dijametar trećeg ventrikla a mjerenje se izvodi od ipsilateralnog prema kontralateralnom unutrašnjem sloju ependima koji se prikazuje kao hiperehogena linija. Dijametar trećeg ventrikla korespondira sa širinom određenom MSCT-om ili MR-om dok dobivena širina anteriornog roga lateralne komore ovisi o kutu insonacije te se izvodi s manjom preciznošću (103) ( Slika 5).



Slika 5. Diencefalona: (a) uredan nalaz; 3.ventrikl- linija, talamusi- strelice, (b) proširen 3.ventrikl- dupla strelica.

Ehogenost talamusa, NL i NC normalno je iste ehogenosti kao i okolno moždano tkivo a gradira se semikvantitativno od jedan do tri odnosno od izoehogenog do hiperehogena ili pak češće na isti način i kao kod SN (104). ( Slika 6)



Slika 6. Diencefalon; proširen 3.ventrikul- dupla strelica, hiperehogeni NL- glava strelice i hiperehogeni NC-strelica.

Iz ravnine u kojoj se vrši analiza mezencefalona sonda se rotira dorzalno i kaudalno za oko 40 stupnjeva. U toj ravnini može se analizirati četvrta komora ali samo u patološkim stanjima kao što je spinocerebelarna degeneracija tip 3 (SCA 3) gdje se prikazuje kao anehogena struktura dorzalno od mezencefalona. Okolni ehogeni signal predstavlja tkivo cerebeluma. U SCA mogu se prikazati hiperehogene dentatus jezgre uz proširen posteriorni rog lateralnih komora (105).



#### 4.4. STATISTIČKE METODE

Dobiveni rezultati prikazani su tablično. Napravljena je deskriptivna statistika te su primijenjeni adekvatni parametrijski i neparametrijski testovi ovisno o rezultatima. Korišten je  $\chi^2$  test kao neparametrijski test koji se zasniva na raspodjeli frekvencija unutar tablice kontingencije za razlike učestalosti varijabli. Pri analizi kvantitativnih vrijednosti koristio se nezavisni t- test a analiza varijance ili ANOVA test se koristio za ispitivanje razlika aritmetičkih sredina za više od dvije skupine varijabli. Kako bismo ustanovili utječu li promatrani parametri analize na vrijednost promatranih kategorija učinjen je Kruskal Wallis test i Mann-Whitney U test. Mann-Whitney U test spada u skupinu neparametrijskih testova za dvije varijable (neparametrijski t-test), dok Kruskal Wallis test spada u skupinu neparametrijskih testova za skupinu više od dvije varijable, svojevrsnu neparametrijsku inačicu ANOVA testa. Budući da su pojedine promatrane skupine značajno različitih veličina, te je u određenim skupinama broj ispitanika manji od 20, odlučili smo se za neparametrijska testiranja.

Sve p vrijednosti ispod 0.05 su se smatrale značajnima. Pri analizi se koristio statistički software SSPS (inačica 21.0, SSPS Inc; Chicago, IL, SAD).

## 5.REZULTATI

### 5.1. USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI, VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM I KONTROLAMA

Tablica 7. Broj ispitanika uključenih u istraživanje i analiziranih ispitanika

		Ukupno analizirano N	Neadekvatan prozor N	Analizirano N	%
Skupina	PB	161	11	150	49,7%
	Depresija	56	4	52	17,2%
	Kontrola	108	8	100	33,1%
	Ukupno	325	23	302	100,0%

Pogledaju li se podaci za promatrane skupine može se uočiti kako najviše ispitanika s dijagnozom PB-i (150), a najmanje s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja (52).

Tablica 8. Usporedba ispitivanih skupina prema spolu

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$
			PB	Depresija	Kontrola		p
SPOL	muško	N	96	25	65	186	0,087
		%	64,0%	48,1%	65,0%	61,6%	
	žensko	N	54	27	35	116	
		%	36,0%	51,9%	35,0%	38,4%	
Ukupno		N	150	52	100	302	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Uspoređujući spol prema skupinama analizirano je više muškaraca 61,6% nego žena 38,4%. Isti odnos vidimo u skupini PB i kontrola dok je u skupini velikog depresivnog poremećaja ispitano više žena (27) od muškaraca (25). Razina signifikantnosti  $\chi^2$  testa između promatranih skupina ( PB, veliko depresivni poremećaj, kontrole) i spola ispitanika iznosi 0,087 ( p >0,05), dakle nije uočena statistički značajna razlika promatranih skupina prema dobi.

Tablica 9. Usporedba ispitivanih skupina prema dobi ( god.)

	N	$\bar{x}$	SD	SE	ANOVA test
					p
PB	150	67,59	10,217	0,834	0,000
Depresija	52	58,92	11,422	1,584	
Kontrola	100	72,35	9,060	0,906	
Ukupno	302	67,68	11,013	0,634	

x- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- srednja pogreška

Uspoređujući prema skupinama ispitanika utvrđeno je da su najstariji ispitanici u kontrolnoj skupini (72,35 god.), dok su najmlađi u skupini s velikim depresivnim poremećajem (58,92 god). Također je utvrđeno s razinom pouzdanosti od 95% kako postoji značajna razlika za dob ispitanika s obzirom na promatrane skupine.

Tablica 10. Usporedba klinički inicijalno zahvaćenih strana ( dex/sin) u PB-i

STRANA	sin.	STRANA PB-i	
		N	62
dex.	%	41.3%	
	N	88	
	%	58.70%	

Pogledaju li se podaci za inicijalno klinički zahvaćenu stranu kod ispitanika s PB-i može se uočiti kako je kod 41,3% riječ o lijevoj strani tijela, dok je kod 58,7% riječ o desnoj (dominantnoj).

Tablica 11. Usporedba ispitivanih skupina prema vrijednostima BDI

BDI					
	N	$\bar{x}$	SD	SE	ANOVA test
					p
PB	150	16,03	6,073	0,496	0,000
Depresija	52	30,65	10,492	1,455	
Kontrola	100	9,70	3,023	0,302	
Ukupno	302	16,45	9,487	0,546	

BDI- Beck Depression Inventory,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna pogreška.

Uočava se signifikantnost koja iznosi manje od 5% za BDI pokazatelj ( $p < 0,05$ ), dakle dokazano je s raznom pouzdanosti od 95%, kako postoji značajna razlika između promatranih skupina za vrijednost BDI pokazatelja.

Vrijednost BDI najviša kod skupine ispitanika s depresijom (30,65), 16,03 iznosi kod ispitanika s PB-i, dok je najniža vrijednost zabilježena kod ispitanika u kontrolnoj skupini (9,70).

Tablica 12. Usporedba hiperehogenosti površina SN između ispitivanih skupina ovisno vrijednosti BDI.

	U	z	Asymp. Sig. (2-tailed)
PB	15974	- 5,01776	0,000
Depresije	459,5	- 10,20156	0,000
Kontrola	12124	- 6,094241	0,000
Mann-Whitney U test			

Postoji statistički značajna razlika za površinu SN ( $cm^2$ ) s obzirom u sve tri ispitivane skupine prema vrijednost BDI pokazatelja.

Tablica 13. Usporedba ispitivanih skupina ( PB i velikog depresivnog poremećaja) obzirom na trajanje bolesti (god.)

	Skupina	N	$\bar{x}$	SD	SE	t-test
						p
TRAJANJE BOLESTI (god)	PB	150	11,38	6,424	0,525	0,267
	Depresija	52	12,77	8,128	1,127	

Uspoređujući skupine PB i velikog depresivnog poremećaja prema duljini trajanja bolesti (god.) utvrđeno je kako p iznosi više od 5%, dakle ne postoji statistički značajna razlika za trajanje bolesti s obzirom na ispitivane skupine.

Tablica 14. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$
			PB	Depresija	Kontrola		p
SN (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	37	34	86	157	0,000
		%	24,66%	65,38%	86 %	51,99 %	
	≥0,21	N	113	18	14	145	
		%	75,3 %	34,61%	14,0 %	48,01%	
Ukupno	N	150	52	100	302		
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Uspoređujući površinu SN (površina u cm<sup>2</sup> veća odnosno manja od 0,21) po ispitivanim skupinama vidljivo je kako ja broj patoloških nalaza (SN≥0,21 cm<sup>2</sup>) najviši u skupini PB-i ( 75,3%), dok je znatno manji u skupini depresivnih ispitanika ( 34,61%) te kontrolama (14%). Vrijednost  $\chi^2$  testa iznosi 0, 000 (p<0,05) što znači da je uočena statistički značajna razlika s obzirom na pokazatelj površine SN. Pri tome je najviše ispitanika s vrijednošću pokazatelja 0,21 cm<sup>2</sup> i više zabilježeno kod ispitanika s PB-i.

Tablica 15. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N) – lijeva strana

			Skupina			Ukupno
			PB	Depresija	Kontrola	
SN sin	<0,21	N	84	42	91	217
		%	56,0%	80,8%	91,0%	71,9%
	≥0,21	N	66	10	9	85
		%	44,0%	19,2%	9,0%	28,1%
Ukupno		N	150	52	100	302
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablica 16. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)- desna strana

			Skupina			Ukupno
			PB	Depresija	Kontrola	
SN dex (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	96	42	93	231
		%	64,0%	80,8%	93,0%	76,5%
	≥0,21	N	54	10	7	71
		%	36,0%	19,2%	7,0%	23,5%
Ukupno		N	150	52	100	302
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Uspoređujući strane sa značajno uvećanom površinom SN između ispitivanih skupina vidljivo je kako je više patoloških nalaza ( $SN \geq 0,21 \text{ cm}^2$ ) u skupini PB s lijeve strane (66) kao i skupini kontrola (9), dok je broj patoloških nalaza isti na obje strane u skupini velikog depresivnog poremećaja.

Tablica 17. Usporedba površina SN (cm<sup>2</sup>) između skupina

		N	$\bar{x}$	SD	SE	ANOVA
						test
						p
SN (cm <sup>2</sup> )	PD	150	0,2156	0,09525	0,00778	0,000
	Depresije	52	0,1615	0,07797	0,01081	
	Kontrola	100	0,1302	0,04695	0,00469	
	Ukupno	302	0,1780	0,08807	0,00507	

x- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE-sistemska greška

Pogleda li se tablica 17 može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi manje od 5% za sve promatrane varijable ( $p < 0.05$ ), dakle dokazano je s raznom pouzdanosti od 95%, kako postoji značajna razlika između mjerenja za varijable: *površina SN (cm<sup>2</sup>)*, s obzirom na promatrane skupine.

Pri tome se značajno veća *površina SN (cm<sup>2</sup>)* pokazatelja bilježi kod PB-i (0,2156).

Tablica 18. Tukey HSD za testiranje površina SN (cm<sup>2</sup>) između skupina

Zavisne varijable	(I) Skupina	(J) Skupina	Razlika sredina(I-J)	Stand. greška	p
SN (cm <sup>2</sup> )	PB	Depresija	0,05406*	0,01276	0,000
		Kontrola	0,08540*	0,01024	0,000
	Depresija	PB	-0,05406*	0,01276	0,000
		Kontrola	0,03134	0,01356	0,056
	Kontrola	PB	-0,08540*	0,01024	0,000
		Depresija	-0,03134	0,01356	0,056

Dodatnim testiranjem putem post hoc Turkex testa uočena je značajna razlika u površini SN u PB-i u odnosu na skupinu depresija i kontrola dok je razlika površina SN između skupine depresija i kontrola tek naznačena ( $p = 0,056$ ).

Tablica 19. Usporedba nalaza NR između skupina (N)

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$
			PB	Depresija	Kontrola		p
NR (1-3)	1- 2*	N	89	33	19	141	0,000
		%	59,3%	63,5%	19,0%	46,7%	
	3**	N	61	19	81	161	
		%	40,7%	36,5%	81,0%	53,3%	
Ukupno		N	150	52	100	302	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

\*- patološki nalaz, \*\* - uredan nalaz

Uspoređujući nalaz NR u ispitivanim skupinama najviše je ispitanika s vrijednošću patoloških nalaza ( NR 1-2) zabilježeno je u skupini depresija 63,5% a najmanje u skupini

kontrola 19%. Vrijednost  $\chi^2$  testa za NR između ispitivanih skupina iznosi 0,000 ( $p < 0,05$ ) što znači da postoji statistički značajna razlika s obzirom na pokazatelj NR.

Tablica 20. Usporedba nalaza NL između skupina (N)

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$
			PB	Depresija	Kontrola		p
NL	ne vizualizira se	N	126	46	84	256	0,718
		%	84,0%	88,5%	84,0%	84,8%	
	vizualizira se	N	24	6	16	46	
		%	16,0%	11,5%	16,0%	15,2%	
Ukupno		N	150	52	100	302	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Razina signifikantnosti  $\chi^2$  testa između *promatranih skupina* i *NL* iznosi 0,718 ( $p > 0,05$ ), dakle nije zabilježena statistički značajna razlika u broju kod promatranih varijabli, s time da je najviše vizualiziranih NL registrirano u skupini PB i kontrola (16%) te nešto manje u skupini depresija (11,5%).

Tablica 21. Usporedba nalaza NC između skupina (N)

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$
			PB	Depresija	Kontrola		p
NC (cm <sup>2</sup> )	ne vizualizira se	N	139	49	93	281	0,929
		%	92,7%	94,2%	93,0%	93,0%	
	vizualizira se	N	11	3	7	21	
		%	7,3%	5,8%	7,0%	7,0%	
Ukupno		N	150	52	100	302	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Razina signifikantnosti  $\chi^2$  testa između *promatranih skupina* i *NC (cm<sup>2</sup>)* iznosi 0,929 ( $p > 0,05$ ), dakle nije uočena statistički značajna razlika u broju promatranih varijabli.



Tablica 22. Usporedba nalaza talamusa između skupina (N)

			Skupina			Ukupno	$\chi^2$	
			PB	Depresija	Kontrola		p	
TALAMUSI (cm <sup>2</sup> )	ne vizualizira se	N	136	45	92	273	0,549	
		%	90,7%	86,5%	92,0%	90,4%		
	vizualizira se	N	14	7	8	29		
		%	9,3%	13,5%	8,0%	9,6%		
Ukupno			N	150	52	100		302
			%	100,0%	100,0%	100,0%		100,0%

Nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitanih skupina obzirom na broj patoloških nalaza talamusa (p 0,549).

Tablica 23. Usporedba površina (cm<sup>2</sup>) NL, NC i talamusa između skupina

		N	$\bar{x}$	SD	$\chi^2$
					p
NL (cm <sup>2</sup> )	PD	24	0,3387	0,05384	0,000
	Depresija	6	0,2750	0,02739	
	Kontrola	16	0,2356	0,04147	
	Ukupno	46	0,2946	0,06682	
NC (cm <sup>2</sup> )	iPD	11	0,2300	0,04494	0,042
	Depresija	3	0,2300	0,02646	
	Kontrola	7	0,1871	0,02289	
	Ukupno	21	0,2157	0,04081	
TALAMUSI (cm <sup>2</sup> )	iPD	14	0,3293	0,06810	0,191
	Depresija	7	0,2757	0,06425	
	Kontrola	8	0,2788	0,08097	
	Ukupno	29	0,3024	0,07332	

x- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Pogleda li se signifikantnost razlika u površinama hiperehogenosti NL, NC i talamusa po ispitivanim skupinama može se uočiti da postoji statistički značajna razlika za NL i NC s obzirom na promatrane skupine s time da je najveća površina za NL u PB-i (0,34 cm<sup>2</sup>) a

najmanja kod kontrola. Što se tiče NC vrijednosti površina su jednake u PB-i i velikom depresivnom poremećaju (0,23 cm<sup>2</sup>) a manje u kontrolama (0,19 cm<sup>2</sup>).

Tablica 24. Usporedba širine ventrikularnog sustava (mm) između skupina

		N	$\bar{x}$	SD	SE	ANOVA test
		p				
V3 (mm)	PB	150	4,31	1,316	0,107	0,432
	Depresija	52	4,52	1,407	0,195	
	Kontrola	100	4,21	1,499	0,150	
	Ukupno	302	4,31	1,394	0,080	
LV (mm)	PB	150	9,23	1,814	0,148	0,108
	Depresija	52	8,69	1,986	0,275	
	Kontrola	100	8,79	2,114	0,211	
	Ukupno	302	8,99	1,955	0,113	

x- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemska pogreška

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti za sve promatrane varijable može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5% ( $p > 0,05$ ), dakle može se zaključiti kako ne postoji statistički značajna razlika za promatrane varijable (V3 (mm) i LV (mm)) s obzirom na promatrane skupine.

## 5.2. USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLEŠĆU SA I BEZ SIMTOMA DEPRESIJE

Provedeno je testiranje unutar skupine ispitanika s Parkinsonovom bolešću obzirom na kategoriziranu vrijednost BDI pokazatelja ( $<14 \geq$ ).

Tablica 25. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na spol

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			$<14$	$\geq 14$		p
SPOL	muško	N	45	51	96	0,613
		%	66,2%	62,2%	64,0%	
	žensko	N	23	31	54	
		%	33,8%	37,8%	36,0%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

BDI- Beck Depression Inventory

Uspoređujući skupine PB s i bez simptoma depresije (PBd i PBnd) obzirom na spol ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena ( $p= 0,613$ )

Tablica 26. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na dob (god.)

	BDI	N	$\bar{x}$	SD	SE	t-test
						p
DOB (god.)	$<14$	68	65,75	10,449	1,267	0,044
	$\geq 14$	82	69,12	9,824	1,085	

BDI- Beck Depression Inventory, N- broj ispitanika,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna greška.

Uspoređi li se vrijednost BDI ovisno o dobi ispitanika (god) utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) između PBd i PBnd s time da stariji bolesnici imaju više vrijednosti BDI pokazatelja.

Tablica 27. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na trajanje bolesti (god.)

						t-test
	BDI	N	$\bar{x}$	SD	SE	p
TRAJANJE BOLESTI (god)	<14	68	9,26	5,385	0,653	0,000
	≥14	82	13,13	6,712	0,741	

BDI- Beck Depression Inventory, N- broj ispitanika,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna greška.

Gledajući trajanje bolesti (god.) u odnosu na vrijednosti BDI također je utvrđena statistički značajna razlika ( $p= 0,000$ ) između ispitanih skupina s višim BDI vrijednostima što bolest duže traje.

Tablica 28. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na težinu bolesti

						t-test
	BDI	N	$\bar{x}$	SD	SE	p
H&Y	<14	68	2,18	1,007	0,122	0,000
	≥14	82	2,82	1,101	0,122	
UPDRS	<14	68	35,31	20,027	2,429	0,000
	≥14	82	47,52	21,296	2,352	

BDI- Beck Depression Inventory, N- broj ispitanika,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna greška, H&Y- Hoehn & Yahr skala, UPDRS- Unifiend Parkinson's Disease Rating Scale.

Težina bolesti ocjenjivana je H&Y te UPDRS skalama. U odnosu na BDI pokazatelj dokazana je statistički značajna razlika ( $p= 0,000$ ) između ispitivanih skupina s višim BDI vrijednostima u težim oblicima bolesti.

Tablica 29. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na klinički inicijalno zahvaćenu stranu

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
STRANA (sin/dex)	sin	N	19	43	62	0,002
		%	27,9%	52,4%	41,3%	
	dex	N	49	39	88	
		%	72,1%	47,6%	58,7%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nadalje usporede li se ispitivane skupine s obzirom na klinički inicijalno zahvaćenu stranu (sin/dex) utvrđena je statistički značajna razlika  $\chi^2$  testa koji iznosi 0,002. Pri tome je znatno više ispitanika s vrijednošću BDI  $\geq 14$  zabilježeno na lijevoj strani (54,2%).

Tablica 30. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
SN (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	25	12	37	0,000
		%	36,76%	14,63%	24,67%	
	$\geq 0,21$	N	43	70	113	
		%	63,23%	85,36%	75,33%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

BDI- Beck Depression Inventory

Usporede li se površina SN u skupinama PB ispitanika s i bez simptoma depresije vidljivo je kako je vrijednost  $\chi^2$  testa  $< 0,05$  što znači da postoji statistički značajna razlika

između skupina, pri tome ispitanici s nalazom vrijednosti  $BDI \geq 14$  imaju značajno viši broj patološki uvećanih površina SN ( $\geq 0,21 \text{ cm}^2$ ).

Tablica 31. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N) – lijeva strana

			BDI		Ukupno	
			<14	$\geq 14$		
SN sin ( $\text{cm}^2$ )	<0,21	N	39	45	84	
		%	57,4%	54,9%	56,0%	
	$\geq 0,21$	N	29	37	66	
		%	42,6%	45,1%	44,0%	
Ukupno			N	68	82	150
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablica 32. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N) – desna strana

			BDI		Ukupno	
			<14	$\geq 14$		
SN dex ( $\text{cm}^2$ )	<21	N	54	42	96	
		%	79,4%	51,2%	64,0%	
	$\geq 21$	N	14	40	54	
		%	20,6%	48,8%	36,0%	
Ukupno			N	68	82	150
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Usporedi li se broj ispitanika s vrijednošću pokazatelja  $BDI \geq 14$  bilježi se veći broj značajno uvećanih površina SN ( $\geq 0,21 \text{ cm}^2$ ) na desnoj strani (48,8%) u odnosu na lijevu (45,1%).

Tablica 33.Usporedba nalaza NR između skupina (N)

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
NR (1-3)	1 - 2*	N	33	56	89	0,014
		%	48,5%	68,3%	59,3%	
	3**	N	35	26	61	
		%	51,5%	31,7%	40,7%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\*- patološki nalaz, \*\*- uredan nalaz, BDI- Beck Depression Inventory

Usporedbom ispitivanih skupina vidljivo je da postoji statistički značajna razlika ( $p=0,014$ ) a pri tome značajno više ispitanika sa simptomima depresije ima patološki nalaz NR (68.3%).

Tablica 34.Usporedba NL između skupina (N)

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
NL	ne vizualizira se	N	61	65	126	0,083
		%	89,7%	79,3%	84,0%	
	vizualizira se	N	7	17	24	
		%	10,3%	20,7%	16,0%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

BDI- Beck Depression Inventory

Kada smo usporedili skupine PBd s i PBnd utvrdili smo kako ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama ( $p=0,083$ ).

Tablica 35. Usporedba nalaza NC između skupina (N)

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
NC	ne vizualizira se	N	66	73	139	0,060
		%	97,1%	89,0%	92,7%	
	vizualizira se	N	2	9	11	
		%	2,9%	11,0%	7,3%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

BDI- Beck Depression Inventory

Uspoređujući razliku ispitivanih skupina obzirom na nalaz jezgre kaudatusa nismo pronašli tek naznačenu razliku promatranih varijabli ( $p= 0,060$ ).

Tablica 36. Usporedba nalaza talamusa između skupina (N)

			BDI		Ukupno	$\chi^2$
			<14	$\geq 14$		p
TALAMUSI	ne vizualizira se	N	61	75	136	0,713
		%	89,7%	91,5%	90,7%	
	vizualizira se	N	7	7	14	
		%	10,3%	8,5%	9,3%	
Ukupno		N	68	82	150	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

BDI- Beck Depression Inventory

Što se tiče razlike nalaz talamusa u skupinama PBd i PBnd nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p= 0,713$ ).



Tablica 37. Usporedba površina (cm<sup>2</sup>) SN, NL, NC i talamusa između skupina

	BDI	N	$\bar{x}$	Aritmetička sredina rangova	SD	SE	Mann-Whitney U
							p
SN (cm <sup>2</sup> )	<14	68	0,2224	63,84	0,09749	0,01182	0,003
	≥14	82	0,2100	85,17	0,09357	0,01033	
NL (cm <sup>2</sup> )	<14	7	0,3329	12,29	0,07088	0,02679	0,924
	≥14	17	0,3412	12,59	0,04755	0,01153	
NC (cm <sup>2</sup> )	<14	2	0,2250	6,25	0,00707	0,00500	0,906
	≥14	9	0,2311	5,94	0,05011	0,01670	
TALAMUSI (cm <sup>2</sup> )	<14	7	0,3543	8,50	0,07115	0,02689	0,367
	≥14	7	0,3043	6,50	0,05940	0,02245	

BDI- Beck Depression Inventory,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna pogreška

Pogleda li se razlika između PBd i PBnd ispitanika vidljiva je statistički značajna razlika za SN (cm<sup>2</sup>) može se uočiti kako je  $p < 0,05$  obzirom na BDI pokazatelj, s time da su površine manje u skupini PBd.

Za ostale jezgre (NL, NC i talamuse) nije utvrđena statistički značajna razlika u površini detektiranih hiperehogenih područja.

Tablica 38. Usporedba širine ventrikularnog sustava (mm) između skupina

	BDI	N	$\bar{x}$	SD	SE	t-test
						p
V3 (mm)	<14	68	4,26	1,431	0,174	0,723
	≥14	82	4,34	1,219	0,135	
LV (mm)	<14	68	9,32	2,133	0,259	0,553
	≥14	82	9,15	1,508	0,167	

V3- treća komora, LV- anteriorni rog lateralne komore, BDI- Beck Depression Inventory,  $\bar{x}$ - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija, SE- sistemna pogreška.

Kada se uspoređuje razlika u širini ventrikularnog sustava između ispitivanih skupina ne nađe se statistički značajne razlike (V3  $p = 0,723$ , LV  $p = 0,553$ ).

### 5.3 USPOREDBA SKUPINA ISPITANIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI SA SIMPTOMIMA DEPRESIJE I SKUPINE S VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM

Provedeno je testiranje između skupine PBd (BDI  $\geq 14$ ) i skupine ispitanika s dijagnosticiranom depresijom.

Tablica 39. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na spol

			Skupina		Ukupno	$\chi^2$
			PBd	Depresija		p
SPOL	muško	N	51	25	76	0,108
		%	62,2%	48,1%	56,7%	
	žensko	N	31	27	58	
		%	37,8%	51,9%	43,3%	
Ukupno		N	82	52	134	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Usporedbom ispitanik s PBd i velikim depresivnim poremećajem nije pronađena statistički značajna razlika između žena i muškaraca (p= 0,108).

Tablica 40. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na dob (god.)

		N	$\bar{x}$	SD	Aritmetička sredina rangova	Mann-WhitneyU test
						p
DOB (god.)	PBd	82	69,12	9,824	80,95	0,000
	Depresija	52	58,92	11,422	46,29	
	Ukupno	134	65,16	11,562		

x-aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Usporedbom skupina s obzirom na dob (god.) može se uočiti kako p iznosi  $< 0,05$  s razinom pouzdanosti od 95% što znači da postoji statistički značajna razlika a pri tome je ispitana dob više u skupini PBd.

Tablica 41. Usporedba ispitivanih skupina obzirom na trajanje bolesti (god.)

		N	$\bar{x}$	SD	Aritmetička sredina rangova	Mann-WhitneyU test p
TRAJANJE BOLESTI (god)	PBd	82	13,13	6,712	69,77	0,393
	Depresija	52	12,77	8,128	63,91	
	Ukupno	134	12,99	7,267		

x-aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Uspoređivanjem promatranih varijabli nije pronađena statistički značajna razlika obzirom na dužinu trajanja bolesti.

Inicijalno klinički zahvaćena strana analizirana je samo u skupini PBd kako je navedeno u tbl 29 dok se ista analiza nije učinila u skupini ispitanika s velikim depresivnim poremećajem jer su u ispitivanje uključeni samo bolesnici bez ekstrapiramidne simptomatologije (a time i detektibilne lateralizacije simptoma).

Tablica 42. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)

		Skupina		Ukupno	$\chi^2$	
		iPBd	Depresija		p	
SN (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	12	34	0,000	
		%	14,63%	65,38%		34,33%
	≥0,21	N	70	18		47
		%	85,37%	34,62%		35,07%
Ukupno	N	82	52	134		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

Uspoređi li se površina SN u ispitivanim skupinama vidljivo je kako je  $\chi^2$  test <0,05 što znači da postoji statistički značajna razlika među tim skupinama s time da je značajno više ispitanika s patološkim nalazom SN ( $\geq 0,21$  cm<sup>2</sup>) u skupini PBd.

Tablica 43. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)- lijeva strana

			Skupina		Ukupno
			PBd	Depresija	
SN sin (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	45	42	87
		%	54,9%	80,8%	64,9%
	≥0,21	N	37	10	47
		%	45,1%	19,2%	35,1%
Ukupno		N	82	52	134
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablica 44. Usporedba skupina prema nalazu patoloških površina SN (N)- desna strana

			Skupina		Ukupno
			PBd	Depresija	
SN dex (cm <sup>2</sup> )	<0,21	N	42	42	84
		%	51,2%	80,8%	62,7%
	≥0,21	N	40	10	50
		%	48,8%	19,2%	37,3%
Ukupno		N	82	52	134
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Usporedi li se broj ispitanika s vrijednošću pokazatelja  $SN \geq 0,21$  cm<sup>2</sup> obzirom na strane (sin/dex.) bilježi se veći broj pokazatelja u skupini PBd s obje strane (sin. 45,1%, dex. 48,8%) dok je u skupini depresija taj broj pokazatelja za obje strane 19,2%.

Tablica 45. Usporedba nalaza rafe jezgara (NR) između skupina (N)

			Skupina		Ukupno	$\chi^2$
			PBd	Depresija		p
NR (1-3)	1 - 2*	N	56	33	89	0,564
		%	68,3%	63,5%	66,4%	
	3**	N	26	19	45	
		%	31,7%	36,5%	33,6%	
Ukupno		N	82	52	134	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\*- patološki nalaz, \*\*- normalan nalaz

Kada smo usporedili ispitanike PBd i depresivne ispitanike nismo uočili statistički značajnu razliku obzirom na nalaz rafe jezgara ( $p=0,564$ ).

Tablica 46. Usporedba nalaza NL između skupina (N)

			Skupina		Ukupno	$\chi^2$
			PBd	Depresija		p
NL	ne vizualizira se	N	65	46	111	0,169
		%	79,3%	88,5%	82,8%	
	vizualizira se	N	17	6	23	
		%	20,7%	11,5%	17,2%	
Ukupno		N	82	52	134	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Usporedbom ispitanih skupina nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,169$ ) obzirom na nalaz lentikularne jezgre.

Tablica 47. Usporedba nalaza NC između skupina (N)

			Skupina		Ukupno	$\chi^2$
			PBd	Depresija		p
NC	ne vizualizira se	N	73	49	122	0,304
		%	89,0%	94,2%	91,0%	
	vizualizira se	N	9	3	12	
		%	11,0%	5,8%	9,0%	
Ukupno		N	82	52	134	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nadalje uspoređujući ispitivane skupine za nalaz jezgre kaudatusa nismo našli statistički značajne razlike ( $p=0,304$ ).

Tablica 48. Usporedba nalaza talamusa između skupina (N)

			Skupina		Ukupno	$\chi^2$
			PBd	Depresija		p
TALAMUSI	ne vizualizira se	N	75	45	120	0,364
		%	91,5%	86,5%	89,6%	
	vizualizira se	N	7	7	14	
		%	8,5%	13,5%	10,4%	
Ukupno		N	82	52	134	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Kada smo usporedili skupine PBd i velikog depresivnog poremećaja nismo utvrdili statistički značajnu razliku u broju vizualiziranih hiperehogenosti talamusa ( $p=0,364$ ).

Tablica 49. Usporedba površina (cm<sup>2</sup>) SN, NL, NC i talamusa između skupina

	Skupina	N	$\bar{x}$	Aritmetička sredina rangova	SD	Mann-Whitney U
						p
SN (cm <sup>2</sup> )	PBd	82	0,2100	75,40	0,09357	0,003
	Depresija	52	0,1615	55,05	0,07797	
NL (cm <sup>2</sup> )	PBd	17	0,3412	14,24	0,04755	0,008
	Depresija	6	0,2750	5,67	0,02739	
NC (cm <sup>2</sup> )	PBd	9	0,2311	6,33	0,05011	0,779
	Depresija	3	0,2300	7,00	0,02646	
TALAMUSI (cm <sup>2</sup> )	PBd	7	0,3043	8,57	0,05940	0,333
	Depresija	7	0,2757	6,43	0,06425	

x- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Uspoređujući vrijednost registriranih površina hiperehogenosti SN, NL, NC i talamusa između ispitanih skupina registrira se statistički značajna razlika za SN i NL s detektiranim većim površinama SN i NL u skupini PBd. Nije zabilježena razlika površina ehogenosti NC i talamusa ( $p < 0,05$ ).

Tablica 50. Usporedba širine ventrikularnog sustava (mm) između skupina

		N	$\bar{x}$	SD	Aritmetička sredina rangova	Mann-Whitney U
		p				
V3 (mm)	PBd	82	4,34	1,219	65,51	0,439
	Depresija	52	4,52	1,407	70,64	
	Ukupno	134	4,41	1,293		
LV (mm)	PBd	82	9,15	1,508	71,27	0,150
	Depresija	52	8,69	1,986	61,56	
	Ukupno	134	8,97	1,717		

V3- treća komora, LV- anteriorni rog lateralne komore, x- aritmetička sredina

Analizirajući ispitivane skupine obzirom na širinu ventrikularnog sustava (V3 i LV) nije utvrđena statistički značajna razlika ispitivanih varijabli (V3 p= 0,439, LV p= 0,150).

## 6 .RASPRAVA

Ovo istraživanje je pokazalo značajnu promjenu transkranijuskog ultrazvučnog nalaza bazalnih ganglija u Parkinsonovoj bolesti ali i depresiji što je potvrdilo do sada brojna provedena istraživanja (9). Detektirane promjene bazalnih ganglija reflektiraju neurodegenerativni proces kojem do danas nije do kraja razjašnjen patofiziološki mehanizam a za kojeg je poznato da zahvaća sve neurotransmitske sustave (9). Usprkos ranije uvriježenom mišljenju da se transkranijuskim ultrazvukom ne može pratiti progresija bolesti našim istraživanjem smo pokazali da postoje detektibilni parametri premotoričke faze bolesti, prvenstveno na nivou SN i NR. Osim toga dokazane su značajne sličnosti nalaza u PB-i i depresiji o čemu do sada nije provedeno dovoljno istraživanja već su uglavnom ispitivane homogene skupine bolesnika s PB-i ili određenom kliničkom karakteristikom (23).

U prvom dijelu uspoređene su skupine ispitanika s PB-i, velikim depresivnim poremećajem te skupina kontrola.

U ispitivanje smo uključili ukupno 325 ispitanika ( 161 PB, 56 velikih depresivnih poremećaja i 108 kontrola). Zbog neadekvatnog temporalnog prozora iz ispitivanja je isključeno 23 ispitanika ( 11 PB, 4 velika depresivna poremećaja i 8 kontrola).

Finalno je ispitivanje provedeno na ukupno 302 ispitanika ( 150 PB-a, 52 velika depresivna poremećaja i 100 kontrola).

Uspoređujući skupine prema spolu ukupno je ispitano 186 muškaraca ( PB 96, veliki depresivni poremećaj 25, kontrola 65) te 116 žena ( PB 54, veliki depresivni poremećaj 27, kontrola 35). Vidljivo je da je ispitano više muškaraca u skupinama PB i kontrola dok je u skupini velikog depresivnog poremećaja ispitano više žena. Razina značajnosti  $\chi^2$  testa između ispitivanih skupina ovisno o spolu iznosi 0,087 što znači da nije utvrđena statistički značajna razlika promatranih skupina s obzirom na spol.

Uključeni ispitanici korelirali su prema spolu i trajanju bolesti; dok je skupina PB-i i kontrola bila starije životne dobi, u PB skupini srednja dob je iznosila 67,59 godina a u kontrolnoj skupini 72,35 godina. Skupina depresivnih bolesnika bila je mlađa od ostale dvije skupine, srednje dobi od 58,92 godine. Statističkom analizom utvrđeno je s razinom pouzdanosti od 95% ( ANOVA test 0,000) da postoji značajna razlika za dob ispitanika. Dobiveni rezultat dao nam je dobar uvid u nalaz premotoričke/ presimptomatske faze što ne utječe na kasniji nalaz s obzirom na to da se promjene kumuliraju a bez postojanja dobne razlike među skupinama ciljane promjene ne bi bilo moguće detektirati.



Rezultati su pokazali značajne razlike s obzirom na inicijalno klinički zahvaćenu stranu tijela u skupini PB gdje je utvrđena zahvaćenost predominantno desne strane (58,7%) što je kod većine populacija dominantna strana. Asimetrija motoričkih simptoma glavno je dijagnostičko obilježje PB-i koje ga diferencira od atipičnih oblika. Zahvaćenost desne strane smatra povoljnijom što se tiče kasnijih kognitivnih deficita dok je zahvaćenost lijeve strane povoljnija u smislu motoričke progresije (106). Uzrok takvog nalaza je do danas nepoznat a smatra se da je dominacija jedne strane tijela u bolesti genetski kodirana ili je pak vezana uz stranu gdje se nalaze neurodegeneraciji vulnerabilniji neuroni. Identificirano je propadanje neurona posteriornog dijela glave desnog hipokampusa u desnostranoj lateralizaciji. (107).

Usporedbom ispitivanih skupina prema vrijednostima BDI utvrđena je prosječna najviša vrijednost u skupini depresija (30,65), potom u PB (16,03) te najniža u skupini kontrola (9,70). Dokazali smo značajnu razliku ( $p < 0,05$ ) između ispitivanih skupina s obzirom na BDI pokazatelj. Dokazali smo značajnu povezanost BDI rezultata s površinom SN (Mann-Whitney test za sve tri skupine 0,000) što ukazuje da je veća površina ehogenosti SN povezana s višim rezultatom BDI testa. Intenzitet depresije je znatno niži u skupni PB-i nego u velikom depresivnom poremećaju što govori u prilog drugačijem patofiziološkom mehanizmu (čak i usprkos činjenici da je ispitivana depresivna skupina bila pod medikamentoznom terapijom).

Prosječno trajanje bolesti u PB-i je iznosilo 11,38 godina a u velikom depresivnom poremećaju 12,77 godina (t-test  $p=0,267$ ) što znači da nije utvrđena statistički značajna razlika.

Uspoređujući broj hiperehogenih SN (površine  $\geq 0,21\text{cm}^2$ ) utvrdili smo značajno najviše vrijednosti u skupini PB (75,3%), potom u skupini depresija (34,61%) te u kontrolnoj skupini (14,0%). Dobiveni rezultati su očekivani s obzirom na ranija istraživanja osim u kontrolnoj skupini budući da se hiperehogeni SN u zdravoj populaciji opisuju do 10% (34).

Dobivene rezultate u kontrolnoj skupini možemo smatrati akcidentalnima s obzirom na to da je kontrolna skupina najstarija uz pretpostavljene i druge neurodegenerativne procese. Detekcija hiperehogene SN u skupini depresija predstavlja biomarker za kasniji razvoj PB-i (uz još neke pokazatelje koje će biti objašnjeni kasnije).

Uspoređujući strane gdje je zabilježena hiperehogenost SN utvrdili smo veći broj pokazatelja lijevo (44%) što korelira ranije utvrđenoj predominantno klinički zahvaćenoj strani tijela u PB-i. Isti je postotak hiperehogenih nalaza SN u skupini velikog depresivnog poremećaja na obje strane (19,2%) što možda možemo objasniti malenim uzorkom budući da određeni broj depresivnih pacijenata ima određenu motoričku asimetriju i vodeći se time trebala bi postojati

i asimetrija TCD nalaza (78). S druge strane takav nalaz može ukazivati na različitost patofiziološkog mehanizma u razvoju PD-a iz depresije. U skupini kontrola više je hiperehogenih SN lijevo (9%) u odnosu na desnu stranu (7%).

Dokazali smo značajne razlike u površini (cm<sup>2</sup>) te utvrdili da je prosječna površina najveća u PB-i 0,21cm<sup>2</sup> a najmanja u kontrolama 0,13 cm<sup>2</sup>, dok je u depresija 0,16 cm<sup>2</sup> uz dokazanu statistički značajnu razliku ( ANOVA p= 0,000).Dodatnim testiranjem ( Turkey HSD test) utvrđena je značajna razlika u površini SN PB-i prema skupinama velikog depresivnog poremećaja i kontrola ( p=0,000), dok je razlika između velikog depresivnog poremećaja i kontrola tek naznačena ( p= 0,056). Takav nalaz definitivno govori protiv teorije kako je površina SN stabilna marker. Od ranije je poznato da postoji fiziološka dinamika veličine SN koja je uvećana u novorođenčadi a postupno se smanjuje do 16.godine života (72). Očito je da postoje faktori i različiti patofiziološki mehanizmi koji utječu na promjenu površine SN.

Patološki nalaz NR ( hipoehogenost) najizraženiji je u skupini depresija ( 63,5%) što se uglavnom veže uz poremećaj 5-HT transmisije (23) , dok se alteracija NR i PB-i 59,3% te se ne može gledati samo u okviru 5-HT transmisijskog poremećaja već kao posljedica širih patofizioloških procesa bazalnih ganglija i limbičkog sustava (23). Najmanje je patoloških NR u skupini kontrola (19%).  $\chi^2$  test je manji od 0,05 što znači kako postoji statistički značajna razlika s obzirom na pokazatelj NR.

Za pretpostaviti je da depresivni bolesnici s kombinacijom hipoehogene NR uz hiperehogenu SN imaju značajnu predispoziciju za kasniji nastanak PB-i a posebno ako kod fizikalnog pregleda postoji i motorička asimetrija.

Analizirajući NL u obzir smo uzimali samo vizualizirane jezgre kao patološki nalaz. Utvrdili smo isti broj patoloških nalaza u skupini PB i kontrola (16%) te 11,5% u skupini depresija. Nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ( $\chi^2$  test p= 0,718). Alteracija NL bilježi se u nekih nasljednih i juvenilnih oblika PB-i, a gotovo redovito predstavlja marker atipičnih oblika parkinsonizama ( 129).

Na isti načina analizirane su jezgre kaudatusa. Najveći postotak patoloških nalaza je u skupini PB 7,3%, potom neznatno manje u kontrola 7,0% te najmanje u skupini velikog depresivnog poremećaja 5,8%, bez dokazane statistički značajne razlike ( $\chi^2$ ,p=0,929).

Patološka hiperehogenost talamusa detektirana je u 9,3% PB-i te 8,0% kontrola dok je nešto viši postotak u skupini depresija 13,5% ( bez jasnog razloga te zahtijeva daljnja istraživanja) uz tek naznačenu statistički značajnu razliku među skupinama ( $\chi^2$ .p= 0,549).

Promatrajući površine hiperehogenosti NL, NC i talamusa (cm<sup>2</sup>) ustanovljena je prosječna najveća površina za PB za NL i talamuse ( NL 0,34 cm<sup>2</sup>, talamus 0,33 cm<sup>2</sup>), dok je površina

ista za NC u skupinama PB i veliki depresivni poremećaj ( 0,23 cm<sup>2</sup>). Najmanje površine ustanovljene su u skupini kontrola za NL i NC ( NL 0,23 cm<sup>2</sup>, NC 0,19 cm<sup>2</sup>). Što se tiče površine hiperehogenosti talamusa neznatno je veća površina zabilježena u skupini kontrola ( 0,28 cm<sup>2</sup>) u odnosu na veliki depresivni poremećaj ( 0,27 cm<sup>2</sup>). Statistički značajna razlika zabilježena je kod NL ( $\chi^2$ , p=0,000) i NC ( p= 0,042), bez razlike u površini ehogenosti talamusa ( p= 0,191).

Kada se usporedila širina ventrikularnog sustava ( V3 i LV u mm) utvrđeno je kako je V3 prosječno najširi u skupini depresija 4,52 mm, manje u PB-i 4,31 mm ta najmanje u skupini kontrola 4,21 mm, bez dokazane statistički značajne razlike ( ANOVA test p=0,432). Što se tiče širine anteriornog roga lateralne komore zabilježena je najveća širina u skupini PB 9,23 mm, manje u kontrola 8,79 mm te najmanje u skupini depresija 8,69 mm bez statistički značajne razlike ( ANOVA test p=0,108) ali i bez prave važnosti jer širina anteriornih rogova lateralnih komora procijenjena TCD-om ovisi o mnoštvu faktora i uglavnom se ne smatra pouzdanim parametrom. Širina komornog sustava ovisi o stupnju moždane atrofije a ona je multifaktorijalna.

U drugom dijelu testirali smo ispitanike s PB-i s i bez simptoma depresije.

Ispitanike smo podijelili u dvije skupine prema vrijednosti BDI. BDI  $\geq$ 14 ispitanici s depresivnim simptomima (PBd), BDI<14 nedepresivni ispitanici (PBnd). Kada smo usporedili skupine s obzirom na spol nismo utvrdili statistički značajne razlike ( $\chi^2$ . p=0,613). Uspoređujući skupine prema dobi utvrdili smo značajnu razliku ( p=0,044) s time da ispitanici više životne dobi imaju viši rezultat BDI. Također je utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na trajanje bolesti ( p=0,000). Rezultat BDI testa je statistički značajno viši u težim oblicima bolesti, odnosno kako bolest napreduje ( srednja vrijednost H&Y za PBd 2,82 za UPDRS srednja vrijednost 47,52, p=0,000). dob, težina i trajanje bolesti značajno pridonose razvoju depresije u PB-u. Kada smo gledali klinički zahvaćeniju stranu utvrdili smo značajno više ispitanika skupine PBd ima zahvaćenu lijevu stranu tijela (p=0,002). PBd ispitanici imaju značajno više patoloških nalaza SN (  $\geq$ 0,21 cm<sup>2</sup>) u odnosu na PBnd ( p= 0,000). U skupini PBd utvrdili smo značajno više patoloških nalaza SN na desnoj strani ( 48,81%) nego na lijevoj (45,1%) što odgovara klinički zahvaćenijoj strani.

Utvrdili smo statistički značajnu razliku za površinu hiperehogenosti SN ( p= 0,003) s time da je srednja površina SN manja u skupini PBd ( 0,21 cm<sup>2</sup>) u odnosu na PBnd ( 0,22 cm<sup>2</sup>).

Usporedbom ispitivanih skupina utvrđena je značajna razlika ( $p=0,000$ ) obzirom na nalaz NR, s time da PBd imaju znatno više patoloških nalaza NR (68,3%). Kada smo usporedili skupine prema nalazu patoloških NL nismo tvrdili statistički značajnu razliku ( $p=0,083$ ), kao i kod patoloških nalaza talamusa ( $p=0,713$ ), no uspoređujući patološke nalaze NC ustanovili smo granično statistički značajnu razliku ( $p=0,060$ ) što je za sada neobjašnjivo te su potrebna daljnja istraživanja. Usporedbom površina ostalih jezgara nije utvrđena statistički značajna razlika za ispitivane skupine (NL  $p=0,924$ , NC  $p=0,906$ , talamusi  $p=0,367$ ). Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u širini ventrikularnog sustava ( $\sqrt{3}$   $p=0,723$ , LV  $p=0,553$ ).

U trećem dijelu usporedili smo skupinu PB sa simptomima depresije (PBd) sa skupinom s velikim depresivnim poremećajem.

S obzirom na dob nismo utvrdili statistički značajne razlike ( $p=0,108$ ), no usporedbom ovisno o dobi utvrdili smo statistički značajnu razliku ( $p=0,000$ ) s time da je dob ispitanika znatno viša u skupini PBd. S obzirom na trajanje bolesti nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0,393$ ).

Usporedbom patoloških nalaza SN utvrdili smo kako postoji više patoloških nalaza u skupini PBd ( $p=0,000$ ) što je utvrđeno i usporedbom patoloških nalaza ovisno o strani gdje smo utvrdili veći broj patoloških nalaza na obje strane (sin. 45,1%, dex. 48,8%) u odnosu na veliki depresivni poremećaj gdje je broj zabilježenih patoloških nalaza obostrano 19,2%. Zanimljivost je da ta lateralizacija u skupini PBd ne zahvaća uglavnom dominantnu stranu tijela kao u skupini svih PB-i (47,56%) što znači da je u skupini PBd inicijalno zahvaćena nedominantna strana tijela što bi također mogao biti jedan od biomarkera za razvoj depresije u Parkinsonovoj bolesti.

Usporedbom ispitivanih skupina obzirom na nalaz NR nismo utvrdili statistički značajne razlike ( $p=0,564$ ). Također nismo utvrdili statistički značajnu razliku među ispitivanim skupinama za NL ( $p=0,163$ ), NC ( $p=0,304$ ), talamuse ( $p=0,364$ ). Usporedbom PBd i skupine s velikim depresivnim poremećajem utvrdili smo statistički značajnu razliku za površinu SN ( $p=0,003$ ) s time da je srednja površina za PBd  $0,21 \text{ cm}^2$  a u skupini s velikim depresivnim poremećajem  $0,16 \text{ cm}^2$ . Također smo utvrdili statistički značajnu razliku u površinama NL ( $p=0,008$ ) s detektiranom većom površinom NL u skupini PBd ( $0,34 \text{ cm}^2$ ) u odnosu na drugu skupinu ( $0,27 \text{ cm}^2$ ). Usporedbom površina NC i talamusa nismo utvrdili statistički značajne razlike (NC  $p=0,779$ , talamusi  $p=0,333$ ). Također nismo detektirali statistički značajnu razliku širine ventrikularnog sustava između ispitivanih skupina ( $\sqrt{3}$   $p=0,439$ , LV  $p=0,150$ ).

## 7. ZAKLJUČAK

1. Podaci o inicijalno klinički zahvaćenoj strani tijela u ispitanika s PB-i pokazuje predominantnu zahvaćenost desne (uglavnom) dominantne strane tijela.
2. Vrijednost pokazatelja  $SN \geq 0,21 \text{ cm}^2$  je viša na dominantnoj strani kao i ukupna mjerna površina.
3. Patološki promijenjena SN korelira klinički zahvaćenijom stranom tijela.
4. Najviše patoloških nalaza SN ( $\geq 0,21 \text{ cm}^2$ ) pokazuje skupina PB a najmanje kontrolna skupina.
5. Površina SN najviše se razlikuje u skupini PB prema depresijama i kontrolama dok je razlika u površini između depresija i kontrola tek naznačena.
6. Najviše patoloških nalaza NR ima skupina depresija a najmanje skupina kontrola.
7. Vrijednost pokazatelja NL i NC ne razlikuje se značajno među skupinama ali promatrajući površine jezgara zamjećuju se najveće površine NL u skupini PB-i, a NC u skupini depresija.
8. Patološki nalaz SN korelira s vrijednosti BDI, odnosno površina je veća što je BDI rezultat viši.
9. BDI je najviši u skupini depresija a najmanji u kontrolama.
10. PB pacijenti s  $BDI \geq 14$  (depresivni) imaju zahvaćeniju nedominantnu stranu tijela što može poslužiti kao mogući biomarker razvoja depresije u PB-i.
11. PB imaju više patoloških SN od skupine depresija.
12. PB (depresivni) i depresije ne pokazuju razlike broja pokazatelja patoloških nalaza NR.
13. Površine SN i NL više su u skupini depresivnih PB nego u depresijama.
14. BDI pokazatelj pozitivno korelira s duljinom trajanja bolesti, dobi i težinom bolesti.
15. Dokazali smo korelaciju nalaza TCD-a sa stupnjem PB-i ali samo u depresivnoj skupini ( $BDI \geq 14$ ) a što predstavlja svojevrsnu novinu u odnosu na prethodna istraživanja.

## 8. SAŽETAK

Parkinsonova bolest druga je neurodegenerativna bolest iza Alzheimerove demencije te je rana dijagnostika važan faktor koji doprinosi pravovremenom liječenju a time i poboljšanju kvalitete života bolesnika.

Ovim istraživanjem analizirano je značenje nalaza TCD-a u PB-i kao i premotoričkim simptomima, prvenstveno depresiji.

Osnovna hipoteza istraživanja bila je da ultrazvučna analiza mezencefaličkih jezgara može dati različiti rezultat u bolesnika s depresijom u sklopu PB-i u odnosu na bolesnike bez depresije, što može doprinijeti u prepoznavanju ranog nemotoričkog znaka PB-i.

Istraživanje je provedeno na 150 bolesnika s PB-i, 52 bolesnika s depresijom te 100 kontrola ( ispitanici bez simptoma PB-i ili depresije). Kod svih ispitanika izvršena je analiza bazalnih ganglija TCD-om ( Aloka prosound  $\alpha$ -10) u jednom navratu.

Stupanj bolesti u PD-a određen je UPDRS i H&Y skalom dok je stupanj depresije u svim ispitanim skupinama određen BECK-ovom skalom.

Rezultati su pokazali značajnu razliku nalaza TCD-a prvenstveno na nivou bazalnih ganglija između bolesnika s PB-i s i bez depresije kao i između oboljelih od PB-i i velikog depresivnog poremećaja. Utvrdili smo da površina SN korelira s rezultatom BDI, što je rezultat viši veća je površina SN koja se do sada smatrala stabilnim ( nepromjenjivim) markerom PB-i. Depresivni PB ispitanici imaju klinički zahvaćeniju nedominantnu stranu tijela što može poslužiti kao svojevrsni prediktor kasnije depresije u ranoj fazi bolesti. Iako je povišen broj patoloških nalaz SN u velikom depresivnom poremećaju taj je broj viši u PB-i što odgovara ranijim istraživanjima. Također je više patoloških nalaza SN kao i NL u skupini depresivnih PB prema skupini velikog depresivnog poremećaja dok razlike u nalazu NR nismo dokazali.

Dokazali smo korelaciju nalaza TCD-a sa stupnjem bolesti u depresivnoj podskupini PB-i što predstavlja novinu u odnosu na prethodne studije što svakako zahtijeva daljnja istraživanja.

## 9. SUMMARY

### ULTRASONOGRAPHIC ANALYSIS OF MESENCEPHALIC NUCLEI IN PATIENTS WITH PARKINSONS DISEASE WITH AND WITHOUT DEPRESSIVE SYMPTOMS

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's dementia.

With this study we emphasized the importance of the TCS in PD and premotor symptoms especially depression.

The hypothesis was that TCS of mesencephalic nuclei can distinguish patients with depression in PD from those without it as an early (nonmotor) sign of iPD.

Our research was conducted on 150 PD patients, 52 major depression patients, and 100 individuals without signs of iPD or depression.

TCS was performed once on Aloka prosound  $\alpha$ -10 ultrasound. For disease severity in PD we used UPDRS and H&Y scales, and for depression BECK Depression Inventory Scale.

Our result showed a significant difference at the level of basal ganglia between PD patients with and without depression. We have established a correlation between the size of SN and BDI score (higher the BDI score, larger the size of SN). This result confronts all the studies so far because the size of SN was considered to be the stable marker of PD. Depressed PD patients have predominantly affected the nondominant side of the body that can stand as a predictor of depression later on as the disease progresses. We found more pathological findings of SN in major depression but this number is still higher in PD that correlates with earlier studies. We also found more pathological findings of SN and NL in depressed PD patients than in major depression, without difference in NR findings.

We have shown correlation between disease severity and TCS findings in depressed PD patients that confront with the majority of previous studies that demands further research.

Name and surname: Katarina Blažina

Year: 2021

## 10. POPIS LITERATURE

1. Balestrino R, Shapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42.
2. Tysnes OB, Storstein A.J. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(8):901-905.
3. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellicchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol*. 2017; 264(8):1583-1607.
4. Perrin AJ, Nosova E, Co K, Book A, Iu O, Silva V, Thompson C, McKeown MJ, Stoessl AJ, Farrer MJ, Appel-Cresswell S. Gender differences in Parkinson's disease depression. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 36:93-97.
5. Spillantini MG. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388(6645):839-40.
6. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(2):197-211.
7. Braak H. Idiopathic Parkinson disease: possible routes by which vulnerable neuronal types maybe subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neurol Transm*. 2003; 110(5):517-36.
8. Holmquist S. Direct evidence of Parkinson pathology spread from gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(6):805-20.
9. A. Berardelli, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson disease *European Journal of neurology*. 2013;.20(1):16-34.
10. Xu R, Chen G, Mao Z, Gao H, Deng Y, Tao A. Diagnostic Performance of Transcranial Sonography for Evaluating Substantia Nigra Hyper-echogenicity in Patients with Parkinson's Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46(5):1208-1215.
11. Huges AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndroms in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002; 125(4):861-70.



12. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17(10):717-23.
13. 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 ;318(1):121-34.
14. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klinger H, Xie J et al. Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment. *Rev Neurol.* 2010; 166(10):816-21.
15. Cummings J.I. Depression and Parkinson disease: A review. *Psychiatry* 1992; 443-454.
16. Shapira AHV, Chaudhuri KP, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(8):509.
17. Pontone GM, Mills KA. A call for better depression treatment in people with Parkinson disease. *Neurology.* 2020;94-95.
18. Marsh L, McDonald WH, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease, report of on NINDS/NIMH work group *Mov Disord* 2006; 21(2) :148-58.
19. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord* 2012; 27:379-86.
20. Siu AL, Albert L and the US Preventive Service Task Force. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 315(4):380-7.
21. Leetjens AF, Van den Akken M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson disease: A register study *Mov. Disorder.* 2003;18:414-418.

22. Montgomery EB, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of diagnostic test battery. *Mov. Disord.* 2000; 15:474–478.
23. Stanković I, Stefanova E, Žiropadja Lj, Mijajlović M, Pavlović A, Kostić VS. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2015; 262(3):689-95.
24. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry.* 1992; 149(4):443-54.
25. M Budišić, D Karlović, Z Trkanjec, A Lovrenčić- Huzjan, V Vuković, J Bošnjak et al. Brainstem raphe lesions in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260(3):203-8.
26. Elfil M, Ahmed N, Alaputi A, Bahekar R, Kandil M. Suicidal risk and demoralization in Parkinson disease. *2020 Journal of Neurology.* 2020; 267:966-974.
27. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(10):1084-1088.
28. Benito-Leon J, Cubo E, Coronell C; ANIMO Study group. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: the ANIMO study. *Mov Disord.* 2012; 27(2):211-8.
29. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002; 40(13):2257-67.
30. Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 64(2):S93-100.

31. Voon V, Mehta AR, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(4):324-30.
32. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(10):1255-6.
33. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000; 54(8):1596-602.
34. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis.* 2012;198-216.
35. Diederich NJ, Goetz CG, Roman R, Rappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;(5):289-95.
36. Fenelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectr.* 2008;(4):18-25.
37. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(4):485-91.
38. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11):1641-9.
39. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(1):2-12.

40. Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension on Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(5):584-9.
41. Allcock Lm, Kenny RA, Bum DJ. Clinical Phenotype of subjects with Parkinson disease and orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison. *Mov Disord*. 2006; 21(11):1851-5.
42. Sakakibara R. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(3):443-60.
43. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Stefanella AP, Black SE, Lang A, Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration*. 2017;(28)6-8.
44. Morgan HE, Ledbetter CR, Ferrier C, Zweig RM, Disbrow EA. Altered Cortico-Limbic Network Connectivity in Parkinsonian Depression: The Effect of Antidepressants. *J Parkinsons Dis*. 2018; 8(3):429-440.
45. Zanigni S, Sambati L, Evangelisti S, Testa C, Calandra-Buonaura G, Manners DN et al.; BoProPark Study Group. Precuneal Thickness and Depression in Parkinson Disease. *Neurodegener Dis*. 2017;17(2-3):97-102.
46. Yoo SW, Oh YS, Hwang EJ, Ryu DW, Lee KS, Lyoo CH, Kim JS. "Depressed" caudate and ventral striatum dopamine transporter availability in de novo depressed Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104563.
47. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(4):371-5.
48. Park SB, Kwon KY, Lee JY, Im K, Sunwoo JS, Lee KB et al. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions. *Neurol Sci* 2017;40(2):311-317.

49. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EM et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):159-64.
50. Felicio AC, Moriyama TS, Godeiro-Junior C, Shih MC, Hoexter MQ, Borges V et al. Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology*. 2010;211(1):27-31.
51. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation*. 1996; 93:1667–1676.
52. Orimo S, Oka T, Miura H, Tsuchiya K, Mori F, Wakabayashi K, et al. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 776–777.
53. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, Rascol O, Cardiac. MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(8):890-7.
54. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(3):267-73.
55. Aaslid R, Markwalder TM. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Neurosurg*. 1982; 57(6):769-74.
56. Becker G, Perez J, Krone K, Linder A, Demuth K, Hofmann E, Winkler J, Bogdahn U. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1992;31(3):420-8.
57. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*. 1995;45(1):182-4).

58. Daniela Berg, Jana Godau, Uwe Walter. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1044–55.
59. Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord.* 2001; 16(1):23-32.
60. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 383–85.
61. Walter U, Dressler D, Lindemann C, Slachevsky A, Miranda M. Transcranial sonography findings in welding-related Parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 141–45.
62. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report of 678 patients. Essential tremor study group. *Ann Neurol.* 1994; 35(6):717-23.
63. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschiner T, Benz P et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol.* 2002; 59: 999–1005.
64. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra hyperechogenicity is normal in non- extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2002 ;109(2):191-6.
65. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ et al. Specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(5):417-24.
66. Walter U. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology.* 2005; 24:64(10):1726-32

67. Berg D, Becker B, Zeiler B, Tucha D, Hofmann E, Preier P et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detectible by transcranial ultrasound. *Neurology*. 1999; 22:53(5):1026-31
68. Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res Int*. 2014;2014:581256.
69. Krogias C, Walter U. Transcranial sonography findings in depression in association with psychiatric and neurologic diseases: a review. *Neuroimaging*. 2016;26(3):257-63.
70. Berg D, Behnke S, Noumann M, Becker G. Differences of echogenicity and T2 relaxation time of the nucleus lentiformis in MSA and PSP as compared to Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:423-425.
71. Budišić M, Trkanjec Z, Bosnjak A, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand*. 2009; 119(1):17-21.
72. Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, Kehrer M, Berg D, Becker G, Garmshov Y. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implication for the pathogenesis of Parkinson disease. *J Neurol*. 2004; 251:1451-4.
73. Ang YC, Hu H, Luo WF, Sheng YJ, Chen XF, Mao CJ et al. Alteration of brainstem raphe medulla by transcranial sonography in depression patients with or without Parkinsons disease. *Neurol Sci*. 2016; 37:45-50.
74. Kostic M, Munjiza A, Pesic D, Peljto A, Novakovic I, Dobricic V, Tosevski DL, Mijajlovic M. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 209: 66-70.
75. Mijajlović M. Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol*. 2010; 90:259-72.

76. Steel JD, Bastin ME, Wardlow JM, Ebmeier KP. Possible structural abnormality of the brain stem in unipolar depressive illness: a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11): 1510-5.
77. M Budišić, D Karlovič, Z Trkanjec, A Lovrenčić- Huzjan, V Vuković, J Bošnjak et al. Brainstem raphe lesions in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 260(3):203-8.
78. Hoepfner J, Prudente-Morrisey L, Herpertz SC, Benecke R, Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin neurosci.* 2009; 259:92-97.
79. Ruprecht- Dorfler P, Klotz P, Becker G, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism relat Disord.* 2007; 13:362-364.
80. Walter U, Hoepfner J, Prudente- Morrisey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorder. *Brain.* 2007; 130:1799-1807.
81. Becker G, Struck M, Bogdhan U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1994; 55:75-84.
82. Drepper C, Geisler J, Pastura G, Yilmaz R, Berg D, Romanos M, Gerlach M. Transcranial sonography in psychiatry as a potential tool in diagnosis and research. *The World Journal of Biol Psychiatry.* 2017; 1562- 2975.
83. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):833–42.
84. Zhuo C, Xue R, Luo L, Ji F, Tian H, Qu H et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(22):e6698.



85. Guerra CM. Treatment of Nonmotor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*. 2020 (Vol. 38), Issue 2: 269-292.
86. Mills KA, Mani Z, Pontone GM, Zhang A, Yorimoto N, Powers E, Brandt J, Dowson TM, Rosenthal LS. Cognitive impairment in Parkinsons disease: Association between patient-reported and clinically measured outcomes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 : 33:107-114.
87. Daniel SE, Lees IJ; Parkinson Disease Society brain Bank London: overview and research. *J Neural Transm.Suppl*.1993;39:56-72.
88. Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J,Lewin G, Pottie K, Shaw E et al. Recommendation on screening for depression in adults.*CMAJ*. 3013 ;185(9) :775-782.
89. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson Disease. *Curr Protoc Neurosci*. 2009:Chapter 10:Unit10.1.
90. Hehn MM, Yahr MD. Parkinsonism onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-42.
91. Goetz CG, Poewe W, Rascol O,Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn anh yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004; 19: 1020-8.
92. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbough J. An inventory for measurig depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-71.
93. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory. Second edition manual, San Antonio 8 TX): The Phychological Corporation 1996.
94. Visser M, Leentjens AT, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliabilizy and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(5): 668-72.
95. Walter U,Kanovski M, Kaufmann M,Grossman J,Benecke A,Niehaus R. Contemporary ultrasound system allow high resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similiary as MRI: a phantom study. *Neuroimage*. 2008; 48:551-58.

96. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7:1044-55.
97. Puls I, Berg D, Mäurer M, Schliesser M, Hetzel G, Becker G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(2):189-94.
98. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology.* 1999;53(5):1026-31.
99. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler DJ. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *Neural Transm.* 2002;109(2):191-6.
100. Becker G, Struck M. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1994;55(2):75-84.
101. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 ;63(5):590-6.
102. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008 ;9(7):782-9.
103. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann AJ. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *Neuroimaging.* 1995;5(2):105-8.
104. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044-55.
105. Postert T, Eyding J, Berg D, Przuntek H, Becker G, Finger M, Schols L. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurol Transm.* 2004;(68):123-33.

106. Feis DL, Pelzer EA, Timmermann L, Tiggermeyer M. Classification of symtpom-side predominace in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinson's disease*. 2015; 29;1:15018.
107. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery od motor asymetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 796-802.

## **11. BIOGRAFIJA**

Dr.med. Katarina Blažina rođena je 06.12.1975. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu završila je u Velikoj Gorici.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Studij Medicine, diplomirala je 2002 godine.

Nakon obavljenog liječničkog staža započinje sa specijalizacijom iz neurologije 2003 godine a istu završava 2008 godine u KBC Zagreb. Specijalistički ispit pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske položila je 2008. godine. Nakon toga je radila kao specijalist neurolog u Klinici za neurologiju KBC Zagreb, od 2008 godine u Odjelu za neurodegenerativne bolesti i neurogenomiku. 2019 godine postaje specijalist neurolog s užom specijalizacijom iz neurodegenerativnih bolesti. 2021 prema odluci Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske stječe naziv primarijus. Tijekom rada u Klinici sudjelovala je u znanstvenim istraživanjima te objavila više znanstvenih i stručnih radova u stručnim časopisima kao i kongresnih priopćenja. Sudjelovala je na brojnim znanstvenim seminarima u zemlji i inozemstvu. Aktivno sudjeluje u stručnim sastancima Klinike za neurologiju kao i nastavnoj djelatnosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog neurološkog društva, Hrvatskog društva za EEG i kliničku elektrofiziologiju.