

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirjana D. Petrović

DUGOROČNO PRAĆENJE MOTORNIH I
NEMOTORNIH SIMPTOMA U
PARKINSONOVOJ BOLESTI

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Mirjana D Petrovic

LONG-TERM MONITORING OF MOTOR
AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN
PARKINSON'S DISEASE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof dr Elka Stefanova, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

- 1) Akademik Prof dr Vladimir S. Kostić, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
- 2) Doc. dr Nataša Dragašević Mišković, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu
- 3) Prof dr Nadežda Čovičković Šternić, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, u penziji

Zahvaljujem se:

Prof. dr Elki Stefanovoj, mom mentoru, na entuzijazmu, posvećenosti i nesebičnoj stručnoj pomoći tokom našeg zajedničkog rada

Akademiku Prof. dr Vladimiru Kostiću na dragocenoj pomoći i mogućnosti da obavljam istraživanje na Klinici za neurologiju

Prof. dr Nadeždi Čovičković Šternić na podršci tokom izrade i magistarske i doktorske teze

Doc. dr Nataši Dragašević Mišković na saradnji u realizaciji ove teze

Svim kolegama i zaposlenima na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog Centra u Beogradu i Klinike za neurologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu

Mojoj porodici na ljubavi, razumevanju, podršci i nesebičnom ulaganju u moje obrazovanje...

Mirjana

PROGRESIJA MOTORNIH I NEMOTORNIH SIMPTOMA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

REZIME

Uvod: Parkinsonova bolest (PB) predstavlja progresivno neurodegenerativno oboljenje, prosečne dužine trajanja od oko 15 godina, koje se klinički ispoljava motornim i čitavim spektrom nemotornih manifestacija. Progresija same bolesti je strogo individualna, veoma heterogena i značajno brža u početnim stadijumima bolesti (Hoehn and Yarh (HiY) stadijumima 1-2) i sa trajanjem bolesti postaje sporija (HiY stadijumi 3-5). Najčešći neuropsihijatrijski poremećaji u pacijenata sa PB su apatija, depresija i anksioznost. Demencija u PB predstavlja 3- 4% svih degenerativnih demencija. Kumulativna prevalenca demencije u PB je velika i oko 80% pacijenata razvije demenciju nakon 10 godina trajanja bolesti.

Cilj: Utvrditi stepen progresije motornih manifestacija bolesti u petogodišnjem intervalu praćenja u pacijenata sa PB u odnosu na kliničku formu bolesti ali i u korelaciji sa nemotornim manifestacijama bolesti i utvrditi stepen progresije nemotornih manifestacija bolesti u petogodišnjem intervalu praćenja pacijenata sa PB i njihov značaj u lečenju, kao i uticaj na kvalitet života obolelih.

Metode: Uzorak ispitanika čini 360 pacijenata sa dijagnozom Parkinsonove bolesti postavljene prema kriterijumima- UK Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria koji su pregledani u periodu od 01.01.2004. do 31.12. 2008. godine i sa praćenjem toka bolesti istih u narednom petogodišnjem intervalu. Praćenje progresije motornih simptoma podrazumevalo je primenu Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti kao i utvrđivanje Hoehn i Yarh stadijuma bolesti; praćenje nemotornih simptoma PB podrazumevalo je procenu poremećaja raspoloženja i ponašanja primenom Marinove Skale apatije, Hamiltonove skale anksioznosti i Hamiltonove skale depresivnosti, dok je u cilju procene kognitivnog statusa pacijenata primenjen Mini-Mental test i Klinička skala za procenu demencije.

Rezultati: Posle pet godina u praćenju je ostalo 222 pacijenta sa PB, izgubljeno u praćenju je 33 pacijenta (9,17%). Očekivana progresija motornih simptoma PB je pokazana u ispitanoj populaciji sa povećanjem skora kako ukupnog tako i svih delova UPDRS skale. Najčešći poremećaji raspoloženja su apatija, depresija i anksioznost: prevalenca apatije nakon petogodišnjeg praćenja je statistički značajno manja (60% na početku i 35,58% nakon pet godina praćenja), dok je prevalenca depresije i anksioznosti manja ali bez statistički značajne razlike (depresija 40,55% na početku i 34,69% nakon pet godina i anksioznost 23,33% na početku i 17,12% nakon petogodišnjeg praćenja). Prevalenca demencije nakon petogodišnjeg praćenja je 20,26% u odnosu na 8,32% koliko je iznosila na početku praćenja. Smrtnost u ispitanoj populaciji je 29,17%.

Zaključak: Tokom petogodišnjeg praćenja utvrđena je očekivana progresija motornih simptoma PB. U čitavom spektru nemotornih simptoma PB najčešći poremećaji raspoloženja (apatija, depresija i anksioznost) su u smislu težine kliničkog ispoljavanja značajno izraženiji; sa manjom prevalencom apatije i približno istom depresije i anksioznosti tokom petogodišnjeg praćenja. Utvrđena je očekivana progresija kognitivnog propadanja, sa većom prevalencom demencije. Smrtnost je veća nego u zdravoj populaciji i približno ista kao i u drugim kohortama.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, motorni i nemotorni simptomi PB, mortalitet

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: neurologija

LONG-TERM MONITORING OF MOTOR AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease that is clinically manifested by a motor and non-motor symptoms; an average duration of approximately 15 years. PD is also a heterogeneous disease, with the disease progressing faster in patients at the early stage of disease (Hoehn and Yarh stages 1-2) than in patients with a longer disease duration (Hoehn and Yarh stages 3-5). The most common neuropsychiatric symptoms reported in PD are apathy, depression and anxiety. PD is often associated with mild cognitive impairment and dementia. The cumulative prevalence of dementia in the PD is large and approximately 80% of patients develop dementia after 10 years of the disease.

Objective. To determine the progression of motor symptoms in the 5-year follow-up and correlation with the non-motor symptoms of PD. To determine the progression of non-motor symptoms in the 5-year follow-up and their importance in the treatment, as well as the impact on the quality of life of patients with PD.

Methods. The clinical sample with 360 PD patients (UK Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria) examined during the period from 01.01.2004. to 31.12. 2008. and following the disease progression in the next 5 year. The assessment included comprehensive neurological examinations (motor scoring with Hoehn and Yahr staging and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale); psychiatric examinations with the Marin Apathy Scale (AS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA-S); and cognitive screening with the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Clinical Dementia Rating scale (CDR).

Results. After five years in the monitoring remained 222 PD patients, lost to follow-up 33 patients (9,17%). Expected progression of motor symptoms of the disease with an increase in all parts and total score of the UPDRS applied scales. The most frequently neuropsychiatric symptoms are apathy, anxiety and depression; reduced number of

patients with apathy (baseline-60% and follow-up-38,58%) and approximately the same prevalence of depression (baseline-40,55% and follow-up-34,69%) and anxiety (baseline-23,33% and follow-up-17,12%). The prevalence of dementia after 5-year follow-up is 20,26% compared to 8,32% at the baseline. Mortality after 5-year follow-up is 29,17%.

Conclusions. Expected progression of motor symptoms of the disease. The most frequently neuropsychiatric symptoms - weight clinical signs after five years of significantly worse, with a reduced number of patients with apathy and approximately the same prevalence of depression and anxiety. Expected progression of cognitive decline, a higher percentage of dementia. Mortality is higher than in the healthy population and approximately the same as in other cohorts.

Key words: Parkinson's disease, motor and non-motor symptoms in PD, mortality

Research area: Medicine

Special topics: Neurology

SADRŽAJ

1.Uvod.....	1
1.1. Parkinsonova bolest.....	1
1.2. Patofiziologija Parkinsonove bolesti.....	2
1.3. Klinička slika Parkinsonove bolesti.....	4
1.4. Kliničke forme Parkinsonove bolesti	4
1.5. Motorni simptomi Parkinsonove bolesti.....	5
1.6. Nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti.....	6
1.6.1. Depresija.....	8
1.6.2. Anksioznost.....	10
1.6.3. Apatija.....	11
1.6.4. Blag kognitivni poremećaj i demencija u Parkinsonovoj bolesti.....	12
1.6.5. Blag kognitivni poremećaj u Parkinsonovoj bolesti (PB-BKP).....	12
1.6.6. Demencija u Parkinsonovoj bolesti (PBD).....	15
1.7. Tok i prognoza Parkinsonove bolesti.....	17
1.8. Mortalitet u Parkinsonovoj bolesti.....	18
2. Ciljevi istraživanja.....	20
3. Metod istraživanja.....	21
3.1. Tip studije, ispitanici, mesto i vreme istraživanja.....	21
3.2. Klinička procena u PB.....	21
3.2.1. Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS).....	21
3.3. Bihevioralna procena u PB.....	22
3.3.1. Hamiltonova skala anksioznosti.....	23
3.3.2. Hamiltonova skala depresivnosti.....	23
3.3.3. Marinova Skala apatije.....	23

3.3.4. Neuropsihijatrijski upitnik.....	24
3.4. Kognitivna procena pacijenata sa PB.....	24
3.4.1. Mini mental test u standardnoj i proširenoj formi.....	24
3.4.2. Klinička skala za procenu demencije.....	25
3.5. Statistička analiza podataka.....	26
4. Rezultati.....	27
4.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB.....	27
4.2. Motorni simptomi.....	28
4.2.1. Unifikovana skala za procenu PB u kliničkoj populaciji.....	28
4.2.2. HiY stadijumi Parkinsonove bolesti u kliničkoj populaciji.....	30
4.3. Nemotorni simptomi.....	33
4.3.1. Poremećaji raspoloženja u kliničkoj populaciji.....	33
4.3.2. Neuropsihijatrijski upitnik u kliničkoj populaciji.....	37
4.3.3. Kognitivni profil kliničke populacije.....	41
4.3.3.1. Psihijatrijski poremećaji u PBD.....	45
4.4. Terapija u kliničkoj populaciji.....	46
4.5. Stopa smrtnosti u praćenju kohorti	47
5. Diskusija.....	50
6. Zaključci.....	66
7. Literatura.....	68

1. Uvod

1.1 Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) predstavlja hronično neurodegenerativno oboljenje sa sporo progresivnim tokom, čija je prosečna dužina trajanja oko 15 godina [290].

To je drugo po učestalosti neurodegenerativno oboljenje odmah iza Alchajmerove bolesti i svakako najčešći oblik parkinsonizma, u oko 75% slučajeva parkinsonizma upravo se radi o idiopatskoj Parkinsonovoj bolesti [43, 263].

Smatra se da od Parkinsonove bolesti boluje 0,3% svetske populacije. Na osnovu podataka Evropske asocijacije Parkinsonove bolesti 6,3 miliona ljudi širom sveta boluje od PB (mada prema izvesnim podacima taj broj se kreće u rasponu od 7 do 10 miliona obolelih), a da kada je Evropa u pitanju taj broj iznosi na osnovu raspoloživih statističkih podataka 1,2 miliona [74]. Incidenca i prevalenca eksponencijalno rastu sa starenjem tako da posle 65 godine života 1% osoba ima Parkinsonovu bolest [334].

Početak PB može biti u bilo kom životnom dobu- retko pre 30 godine života, u 5-10% početak je pre 50 godine života, 50% pre 65 godine život. Najčešće početak bolesti je posle 60 godine života, i to sa nešto većom učestalošću kod muškaraca (odnos muškarci i žene 3:2) [263-265, 292].

Međutim smatra se i da oko 25% obolelih od PB ostane neprepoznato, a da oko 10% post-mortem nema dijagnozu PB koja je postavljena tokom života [43, 61, 62, 179, 190, 279, 280, 341].

1.2 Patofiziologija Parkinsonove bolesti

Tri osnovna patološka nalaza u PB podrazumevaju:

- 1) Gubitak dopaminergičkih neurona u pars compacta substantia nigra (gubitak od 50% ovih neurona uslovljava ispoljavanje motornih simptoma bolesti; izumiranje ovih neurona je u pacijenata sa PB 8-10 puta brže nego tokom normalnog starenja i najizraženije u prvih pet godina trajanja bolesti, a sa smatra se postizanjem platoa nakon deset godina trajanja bolesti [166-168, 245].

Degeneracija nigrostrijatnog dopaminergičkog puta je najvažnija u ispoljavanju motornih manifestacija PB, ali i uz prisutnu degeneraciju mezolimbickog puta koji se projektuje na nivou limbickih struktura, posebno na nivou ventralnog striatum-a i nucleus accumbens-a; degeneracija mezokortikalnog puta koji se projektuje na nivou cerebralnog korteksa i mezopalidalnog koji povezuje substantu nigru sa pallidum-om. Degeneracija ovih dopaminergičkih puteva je ipak manje izražena i dovodi do poremećaja raspoloženja (mezolimbicki put), kognitivnog poremećaja (mezokortikalni put) i ispoljavanja različitih motornih manifestacija (mezopalidalni put). Progresivna neurodegeneracija zahvata i nedopaminergičke neurone sa posledičnim deficitom i drugih neurotransmitera, osim dopamina, a to su serotonin, noradrenalin, acetyl-holin i ispoljavanjem čitavog niza simptoma u vidu poremećaja raspoloženja i ponašanja, kognitivnog poremećaja [29, 30, 166-168, 227, 245, 249].

- 2) Smanjeni nivoi dopamina u strijatumu, posebno na nivou putamena gde se nigrostrijatna vlakna i projektuju (sa smanjenjem preko 80% od normalnih vrednosti) [227, 245, 249].
- 3) Levijevi neuriti i Levijeva tela predstavljaju proteinske intracelularne inkluzije čiju osnovu čini alfa-sinuklein koji je u fiziološkim uslovima prisutan u značajnoj koncentraciji na nivou neurona i vezuje se za normalnu funkciju sinapse i procese koji su značajni za neurodegeneraciju. Predpostavlja se da je problem u procesiranju ovog proteina koji kada se nađe u odgovarajućim okolnostima pokazuje izrazitu sklonost ka stvaranju agregata (Levijeva tela), naime u velikim koncentracijama zadobija strukturu beta-nabrane ploče i formira

različite vrste oligomera što predstavlja suštinu formiranja Levijevih tela. Za sada nije razjašnjeno da li ovi agregati alfa-sinukleina predstavljaju primarni mehanizam nastanka PB, sastavni deo starenja ili nastojanje organizma da se bori sa do sada neidentifikovanim agensom. Infiltracija Levijevim telima je spor proces i na osnovu istraživanja u periodu od 13 godina trajanja bolesti prisutna su na nivou limbičkih struktura u oko 50% pacijenata sa PB, a nakon 18 godina trajanja bolesti kod gotovo svih pacijenata [29, 30, 65, 167, 227, 245, 249].

Braak i saradnici na osnovu distribucije alpha-sinuklein-imunopozitivnih Levijevih neurita i Levijevih tela, govore o 6 stadijuma patološkog procesa u PB, koji počinje na nivou prednjeg olfaktivnog jedra i donjim delovima moždanog stabla i predstavlja Braak stadijum 1 i 2 tzv. premotorna odnosno prenigralna faza PB. Dok se tipični motorni simptomi PB javljaju u kasnijim fazama bolesti, Braak stadijumu 3 i 4 kada je patološki proces proširen na nivo bazalnih ganglija odnosno substantu nigru. A u Braak stadijumu 5 i 6 Levijeva tela nalaze se i na nivou limbičkih struktura i neokorteksa što za posledicu ima razvoj kognitivnog deficita i halucinacija. Svakako je značajno da su istraživanja ukazala da u oko 10% populacije starije životne dobi bez kliničke slike neurodegenerativne bolesti se incidentalno nalazi alpha-sinuklein patologija na nivou pars compacta substantia nigra i na nivou struktura moždanog stabla, a da u 10-20% zdrave populacije starije životne dobi ova patologija incidentalno nalazi na nivou olfaktivnog jedra, dorzalnog motornog jedra n.vagus-a i kičmene moždine [28-32, 38, 65, 98].

Iako nije razjašnjeno šta pokreće proces neurodegeneracije i razvoj kliničke slike PB ipak je najzastupljenije stanovište da je bolest multifaktorska odnosno da do nastanka bolesti dovodi genetska predispozicija uz prisutne faktore spoljne sredine (dugo se pripisivala znatna uloga posebno kada govorimo o toksinima odnosno traumi mozga). U većini slučajeva se radi o sporadičnoj ili idiopatskoj PB sa starenjem kao jedinim definisanim faktorom rizika za njen nastanak, dok 10-20% obolelih podrazumeva genetsku (autozomno dominantnu i recesivnu) formu PB [43].

1.3 Klinička slika Parkinsonove bolesti

Karakteristika kliničke slike Parkinsonove bolesti podrazumeva prisustvo motornih simptoma bolesti i čitav spektar nemotornih manifestacija [43, 46, 179, 180].

1.4 Kliničke forme Parkinsonove bolesti

Karakteristična je heterogenost u kliničkom ispoljavanju PB kako između pacijenata tako i tokom trajanja same bolesti [97].

Kliničke forme PB podrazumevaju: tremorsku i netremorsku formu bolesti a koja podrazumeva akinetsko-rigidnu i formu sa posturalnom nestabilnošću i poremećajem hoda (Postural Instability Gait Disorder- PIGD), kao i mešovita forma bolesti [97, 202, 206, 301]. Uopšteno govoreći hiperkinetsku formu PB karakteriše lošiji odgovor na primenjenu levodopu, ali sporiji tok i progresija, kao i ređi nastanak komplikacija primenjene terapije. Nasuprot tome u slučaju hipokinetske forme bolesti odgovor na primenjenu terapiju je bolji, ali je progresija bolesti brža uz nastanak demencije i psihijatrijskih komplikacija primenjene terapije u ranijem životnom dobu [97, 213].

Prema godinama života u kojima bolest počinje možemo govoriti o ranom odnosno kasnom početku bolesti sa granicom od 40 godina (početak bolesti u periodu 21-40 godina života, što čini 5-10% svih pacijenata sa PB), mada skorašnje studije tu granicu pomeraju na 50 pa čak i 55 godina. Kada sa radi o PB sa ranim početkom čije su karakteristike sporija progresija, veća učestalost nastanka distonije kako na početku bolesti tako i tokom primene terapije, manja učestalost demencije, ali veća učestalost depresije; takođe je manja učestalost poremećaja hoda ali veća učestalost razvoja motornih komplikacija indukovanih levodopom [68, 181, 183, 302, 312, 353].

1.5 Motorni simptomi Parkinsonove bolesti

Kardinalni simptomi bolesti su motorni simptomi i podrazumevaju tremor, rigor i bradikinezu; a obično u kasnijim stadijumima bolesti i razvoj posturalne nestabilnosti [179].

Pored navedenih kardinalnih motornih simptoma tokom trajanja bolesti ispoljava se i čitav spektar drugih motornih manifestacija PB u vidu poremećaja hoda i padova, položajnih deformiteta, ali i poremećaji govora i gutanja [179, 263, 330].

Tremor je najači prediktor PB i u pitanju je tremor u miru (4-6Hz) najčešće u kombinaciji sa posturalnim odnosno kinetičkim tremorom ekstremiteta prevashodno distalno. Prisutan u približno polovine pacijenata; u 69% slučajeva predstavlja početni znak bolesti, mada oko 15% pacijenata sa PB nikad tokom trajanja bolesti ne razvije tremor; ne mora da se pogoršava sa trajanjem bolesti a oko 9% pacijenata sa trajanjem bolesti gubi isti [155, 223]. Smatra se da tremor nije čisto dopaminergički znak i da težina njegovog ispoljavanja ne korelira sa dopaminskim deficitom u strijatumu, a uz to je različit i vrlo često prilično razočaravajući odgovor na primenu levodope i dopaminskih agonista [49, 211, 223].

Bradikineza je najkardinalniji simptom Parkinsonove bolesti. Predstavlja sporost u inicijaciji voljnih pokreta i sa progresivnom redukcijom brzine i amplitude repetitivnih pokreta istih. Težina kliničkog ispoljavanja bradikineze korelira sa stepenom nigrostrijatnog oštećenja. Menja se u stanjima stresa ili iznenadnih stimulusa što ukazuje na očuvanost motornih programa koje nije moguće na drugi način pokrenuti osim na spoljne nadražaje [211, 288].

Rigiditet/rigor predstavlja hipertoniju mišića koja je manifestuje i proksimalno i distalno, zahvatajući ravnomerno i agonističke i antagonističke mišiće. Prisutan u više od 90% pacijenata sa PB i korelira sa deficitom dopamina u strijatumu [211, 288].

Posturalna nestabilnost usled gubitka posturalnih refleksa obično se ispoljava u kasnijim stadijumima PB, obično ne pre trećeg stadijuma prema Hoehn i Yahr-ovoj klasifikaciji. Međutim i u ranim stadijumima pacijenti sa PB imaju smanjene granice stabilnosti tela što se označava kao kompenzovana intraklinička posturalna nestabilnost.

Osim toga izvesna istraživanja ukazuju da zdrave osobe koje su imale subjektivne žalbe na nestabilnost su imale 1,8 puta veće šanse da razviju PB što svakako nameće dalje pitanje i potrebu praćenja nestabilnosti u pravcu mogućeg ranog simptoma PB. Sama posturalna nestabilnost povezana je sa bržom progresijom bolesti i težim stepenom onesposobljenosti, dok je etiologija multifaktorska: prisustvo i težina ispoljenosti drugih simptoma PB, diskinezije, ortostatska hipotenzija, senzorni poremećaji vezani za starenje, problem integracije senzornih, vestibularnih i proprioceptivnih stimulusa, strah od pada. Istraživanja su ukazala da gubitak holinergičkih neurona korelira sa stepenom nestabilnosti u pacijenata sa PB i PSP [209, 211, 288, 339].

1.6 Nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti

Nemotorni simptomi su još uvek u senci motornih manifestacija PB ali su prepoznati još od strane James Parkinsona koji u svojoj *Essay on the Shaking Palsy* iz 1817.godine govori o poremećaju spavanja, konstipaciji, dizatriji, disfoniji, disfagiji, sijaloreji, urinarnoj inkontinenciji i na poslednjem stalna pospanost i blagi delirijum (“at the last, constant sleepiness with slight delirium”) [254]. Značajno je međutim da i u današnje vreme u velikom procentu ovi nemotorni simptomi ostaju ne prepoznati ili zanemareni od strane kliničara; pa je značajan broj istraživanja i praćenja ukazao na previd nemotornih simptoma PB u gotovo 50% pacijenata [27, 105]. Kada govorimo o depresiji, anksioznosti i zamoru u PB smatra se da nisu prepoznati u više od 50% a postojanje poremećaja spavanja u više od 40% slučajeva [27, 35, 105].

Nemotorni simptomi u PB podrazumevaju poremećaje raspoloženja (prevashodno apatija, depresija i anksioznost); različit stepen kognitivnog deficita (od nivoa blagog kognitivnog poremećaja do demencije); kao i različite vidove poremećaja spavanja (fragmentisano spavanje, REM poremećaj spavanja, sleep apneja, ekscesivna dnevna pospanost, RLS); senzorne poremećaje (bol, dizestezija); zamor, autonomnu disfunkciju (konstipstipacija, urinarni problemi, seksualna disfunkcija, temperaturna disregulacija, ortostatska hipotenzija, profuzno znojenje) [7, 19, 46-49].

Uobičajena zabluda je da se nemotorni simptomi javljaju tek u kasnijim fazama odnosno uznapređovaloj PB kada je motorna onesposobljenost značajna. To je tačno

kada je u pitanju teži stepen kognitivne deterioracije, disautonomija, različiti poremećaji spavanja, genito-urinarne i gastrointenstinalne manifestacije. Ali ovi simptomi predstavljaju u značajnom procentu slučajeva početnu manifestaciju bolesti tako da za olfaktivnu disfunkciju, konstipaciju, depresiju i REM poremećaje spavanja postoje jaki dokazi da predstavljaju prekliničke odnosno premotorne manifestacije PB. Olfaktivna difunkcija prisutna je u oko 80% obolelih (64,5-96,7%). Smatra se da oko 10% hiposmičnih osoba razvije kliničku sliku Parkinsonove bolesti, a da olfaktivna disfunkcija predhodi i do 4 godine razvoju PB. Konstipacija je prisutna u 60-80% pacijenata sa PB, kod velikog broja predhodi motornim simptomima bolesti i do 10 godina i povezana je sa ranijim početkom bolesti. REM poremećaj spavanja (RBD) je prisutan u oko 30% pacijenata sa PB. Oko 10-20% osoba koje imaju RBD u narednom petogodišnjem periodu razvije kliničku sliku PB, a oko 20% onih sa RBD ovaj poremećaj predhodi PB i više godina (posledica degeneracije na nivou nucleus subceruleus i nucleus pedunculopontis). Dok kada su u pitanju apatija, anksioznost, restless-leg sindrom, zamor postoji moguća veza ali su značajno slabiji dokazi da predstavljaju prekliničke simptome PB [19, 46-49, 85, 160, 176, 177].

Najčešći neuropsihijatrijski poremećaji u ranoj fazi PB su depresija i anksioznost, učestalost svih ostalih je značajno manja. Kada je u pitanju kognicija, suptilni kognitivni deficit na planu memorije i egzekutivnih funkcija se takođe može detektovati u ranoj fazi bolesti naročito kada su u pitanju pacijenti starije životne dobi odnosno kada je početak PB u kasnijem životnom dobu [27,42,46,204].

Nemotorni simptomi PB takođe predstavljaju sastavni deo kliničke slike kada su već razvijeni motorni simptomi bolesti, u uznapredovaloj fazi odnosno u sklopu L-dopa izazvanim komplikacijama lečenja i verovatnoća njihovog razvoja se povećava sa dužinom trajanja bolesti [19, 35, 105, 226, 240].

Najčešći neuropsihijatrijski poremećaji u pacijenata sa Parkinsonovom bolešću su depresija, apatija i anksioznost [19, 46, 81, 192].

1.6.1 Depresija

Depresija predstavlja značajnu nemotornu manifestaciju PB za koju postoje jaki dokazi da predstavlja preklinički odnosno premotorni simptom PB; prisutna 3-6 godina pre postavljanja dijagnoze PB, a gotovo 20% pacijenata iznosi žalbe na promene u raspoloženju pre pojave motornih simptoma bolesti, ali uz svakako mogućnost nastanka depresije u bilo kojoj fazi bolesti. Prevalenca se kreće u veoma širokom rasponu 2,5-90% (u proseku iznosi 40%) prema različitim studijama ispitivanja što zavisi od ispitivane populacije pacijenata, primenjenih dijagnostičkih kriterijuma, tipa prevalence koja se prati [54, 160, 228]. Na osnovu skorašnjih sistematskih pregleda, definisanja DSM-IV kriterijuma prevalenca podrazumeva 17% kada govorimo o major depresiji, 22% kada je u pitanju minor depresija i 13% predstavlja prevalencu distimije. Svakako treba znati da oko 35% pacijenata sa PB pokazuje klinički značajan nivo ispoljavanja depresivnih simptoma ali bez ispunjenih kriterijuma za postavljanje dijagnoze specifičnog depresivnog poremećaja [278].

Faktori rizika za nastanak depresije u pacijenata sa PB pored opštih kakvi su životna dob, pol (ženski), porodična anamneza, somatski komorbiditet (ne misli se na komorbiditet sa PB) [189], i specifični vezani za samu PB i podrazumevaju prisustvo motornih fluktuacija, većeg stepena onesposobljenosti i poremećaja aktivnosti dnevnog života [318]. Takođe je utvrđeno da primena većih doza levodope povećava mogućnost i nastanak depresivnog ispoljavanja [317]. Depresivni simptomi su značajno češći u pacijenata sa netremorskom formom bolesti [189], a prema nekoliko studija češća je u pacijenata sa desno vođenom bolešću, dok samo jedna studija ukazuje da je učestalost veća kod levostrano vođene bolesti [94]. Uvek svakako treba imati na umu da depresija u pacijenata sa PB može nastati i kao reaktivna i češća je u ovih pacijenata nego u pacijenata sa drugim hroničnim bolestima koje dovode do sličnog stepena motorne onesposobljenosti (u početnim fazama bolesti se objašnjava kao posledica suočavanja sa dijagnozom PB i njenim očekivanim negativnim efektom na socijalni i društveni status, odnosno na kvalitet života te bi se na osnovu ove hipoteze prepostavilo da bi sa napredovanjem PB i težina kliničkog ispoljavanja depresije pogoršavala što u brojnim istraživanjima nije potvrđeno) [81, 160, 192, 258, 284].

Osim toga depresija kod pacijenata sa PB je često povezana tj. udružena sa težinom kliničkog ispoljavanja drugih simptoma bolesti i u studijama preseka često se ukazuje da depresivni pacijenti sa PB imaju izraženiju motornu onesposobljenost i veću ograničenost kada je u pitanju obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti. Takođe depresivni pacijenti sa PB pokazuju više simptoma različitog stepena kognitivnog deficita i posledično lošijeg kvaliteta života. I što je takođe veoma važno prisustvo depresije u pacijenata sa PB ne utiče negativno samo na njih same već ima i značajan negativan efekat na negovatelja i predstavlja prediktor za nastanak depresije i kod negovatelja [181, 183, 228, 258].

Patogeneza depresije nije u potpunosti razjašnjena; naime u obolelih od PB je prisutna rana degeneracija na nivou moždanog stable (locus ceruleus-a, VTA, dorzalnih jedara raphe mesencephali) što uslovljava poremećaj pored dopaminergičkih i drugih serotonergičkih i noradrenergičkih projekcija u bazalne ganglije i korteks, uz oštećenje orbitofrontalnog kruga a novija istraživanja ukazuju da je u depresivnih pacijenata sa PB izražena i degeneracija na nivou limbičke kore i medijalnog talamusa [228]. Mayberg i saradnici (1989.) ukazuju na selektivni hipometabolizam glukoze u glavi nucleus caudatus-a i donjem orbitalnom regionu frontalnog režnja u depresivnih pacijenata sa PB koji nije uočen kada se radi o pacijentima bez kliničkog ispoljavanja depresije. Nalazi ukazuju da disfunkcija neuronskih petlji koje povezuju BG sa donjim regionom frontalnog režnja uzrokuje poremećaj raspoloženja [81, 228].

Kliničko ispoljavanje depresije podrazumeva izraženu anksioznost, prisutnu disforiju, pesimizam o budućnosti, tugu, iritabilnost, suicidalne ideje ali objektivno nisku suicidalnost, bez ili uz manje izražen osećaj krivice i samooptuživanja, kao i osećaj gubitništva i kazne [81,192].

Dijagnoza depresije u PB za sada je bez generalnog konsenzusa o validiranju metodologije primenjenih skala i značajnim ograničenjima kada se ima u vidu preklapanje između simptoma depresije i drugih simptoma PB (bradikineza, loša koncentracija i bradifrenija) [81].

Aktuelno su od strane značajnog broja autora preporučene skale za dijagnostikovanje depresije u PB kao što su Hamilton depression Rating Scale (HAM-

D), Beck Depression Inventory (BDI), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) i Geriatric Depression Scale (GDS), uz sugestiju i preporuku da se u budućnosti postavljanje dijagnoze u pacijenata sa PB ne bazira na osnovu cut-of skora primenjenih skala već na osnovu semi-strukturisanog intervjua i primenom standardizovanih dijagnostičkih kriterijuma [81].

1.6.2 Anksioznost

Anksioznost je dugo zanemarivana prilikom istraživanja psihopatologije vezane za PB, što se na sreću u poslednjih par godina promenilo. Prevalenca anksioznosti se kreće u rasponu 20- 40%, mada istraživanja ukazuju na smatra se ipak veću učestalost anksioznog ispoljavanja u pacijenata sa PB [72, 81, 191]. Anksioznost kao i depresija može da predstavlja preklinički odnosno premotorni simptom PB mada za to ne postoje jaki dokazi kao kada je u pitanju depresija, ali se smatra da je značaj prisutne anksioznosti i do 20 godina pre postavljanja dijagnoze PB. I dok su ranije studije ukazivale na panični poremećaj kao najučestaliji od svih oblika anksioznog ispoljavanja, najnovija istraživanja ukazuju na sledeći odnos: 4-8% pacijenata ima panični poremećaj, 2-16% agorafobiju bez paničnog poremećaja, 3-21% ima generalizovan anksiozni poremećaj, a 8-13% pacijenata sa PB ima socijalnu fobiju. Smatra se da 11,4% pacijenata ima značajan anksiozni poremećaj ali bez ispunjavanja DSM-defined anxiety disorder kriterijuma sa postavljanje dijagnoze anksioznog ispoljavanja, dok 12-20% pacijenata ispunjava kriterijume ispoljavanja više od jednog oblika anksioznosti. Anksioznost je udružena sa izraženijim motornim simptomima bolesti, problemima sa hodom i prisutnim diskinezijama, freezing-om i on/off fluktuacijama, a osim toga ima značajno negativan efekat na kvalitet života pacijenata sa PB [81].

Nema mnogo istraživanja koja bi ukazala na faktore rizika značajne za nastanak anksioznosti u pacijenata sa PB ali se na osnovu postojećih smatra da su to ženski pol, teže ispoljavanje motornih simptoma bolesti, prisustvo motornih fluktuacija, ranija istorija o postojanju anksioznosti odnosno depresivnog ispoljavanja tokom života [81, 191, 269, 285].

1.6.3 Apatija

Termin apatija koji se odnosi na gubitak motivacije prvi put se sreće u upotrebi još u antičkoj Grčkoj (*απάθεια*- bez osećanja i patnje) u cilju opisivanja stanja indiferentnosti ili nedostatka brige za okolni svet. U kliničkom kontekstu apatija svakako ima mnogo specifičnije značenje i definiše se kao sniženo ciljno orijentisano ponašanje i podrazumeva sniženje odnosno gubitak inicijative, interesovanja i emocionalnog angažovanja. Drugim rečima predstavlja sniženo ciljno orijentisano ponašanje, kogniciju i emocionalno angažovanje [75, 79, 81, 200].

Apatija predstavlja jedan od najčešćih bihevioralnih poremećaja u neurodegenerativnim bolestima kakva je i Parkinsonova bolest i ujedno jedan od najviše zanemarivanih, nedijagnostikovanih i loše tretiranih poremećaja u sklopu PB. Smatra se prediktorom kognitivnog propadanja i razvoja demencije u pacijenata sa PB, a osim toga ima značajno negativan efekat na kvalitet života pacijenata sa PB, prognozu bolesti, stepen onesposobljenosti pacijenata i uznemirenost staratelja. Više studija ukazuje na veliki raspon prevalencije apatije u pacijenata sa PB od 16,5% do čak 70% što svakako zavisi od selekcije ispitivane populacije pacijenata, primenjenih skala za dijagnostikovanje apatije, kao i korišćenih cut-of skorova. Tako da se ipak smatra da prevalencija apatije u nelečenih kao i lečenih pacijenata sa PB kreće u rasponu 17-42%. U skorašnjim studijama, sa primenom skale apatije specifično dizajnirane za pacijente sa PB (LARS- Lille Apathy Rating Scale), nađeno je da 51 od 159 pacijenata (32%) ispunjava cut-off skor za dijagnozu apatije. A u nedavnim studijama preseka sa ispitivanjem 306 pacijenata sa različitim psihijatrijskim dijagnozama i uz reviziju kriterijuma za dijagnostikovanje apatije frekvencija iste u grupi pacijenata sa PB iznosila je 27% [81, 220].

Dg kriterijumi apatije u PB (primarno definisani od strane Marina i saradnika [219] i modifikovane od strane Starksteina i saradnika [316] podrazumevaju: 1. sniženje odnosno gubitak motivacije u odnosu na predhodni nivo funkcionisanja a što nije u skladu sa životnom dobi i kulturom; 2. prisustvo najmanje jednog simptoma iz najmanje dva od tri navedena domena u periodu od najmanje 4 nedelje a koji je prisutan najveći deo vremena: B1 - ponašanje; B2 - kognicija; B3 - emocije; 3. simptomi uzrokuju klinički značajan poremećaj ličnosti odnosno ponašanja, socijalnog i profesionalnog

funkcionisanja uz narušenost i drugih važnih aspekata svakodnevnog funkcionisanja; 4. simptomi nisu posledica fizičkog hendikepa (slepila ili gluvoće), motornog deficita odnosno nisu posledica efekta primene pojedinih supstanci (primene medikamenata u svrhu lečenja drugih poremećaja, zloupotrebe lekova).

Patogeneza apatije je nedovoljno jasna verovatno više patoloških dešavanja na nivou bazalnih ganglija i prefrontalnog korteksa, narušavanje neuronskih petlji: ACC (prednji cingulatni korteks), ventralni striatum, globus pallidus, talamus; što dovodi do smanjenja dopaminergičke transmisije (dopamin je ključni neurotransmiter u regulaciji motivacije), ali i da značaj takođe ima i holinergički deficit, kao i značaj serotonina- interesantno je da apatija može nastati kao rezultat lečenja depresije upravo kao posledica odnosa između serotonina i dopamina tzv. SSRI indukovana apatija što bi moglo da se koristi kao model u spoznaji važnosti serotonina u razvoju apatije. Sa većom učestalošću prisutna je u akinetsko rigidnoj formi PB [218].

1.6.4 Blag kognitivni poremećaj (PB-BKP) i demencija (PBD) u Parkinsonovoj bolesti

Kognitivni deficit se u pacijenata sa PB može testiranjem utvrditi već u ranim stadijumima bolesti, i verovatno je prisutan u ¼ do 1/3 pacijenata sa početnim manifestacijama PB što varira u zavisnosti od kohorte ispitivanih pacijenata i primenjenih neuropsiholoških kriterijuma. Pacijenti sa PB su u 6x većem riziku za razvoj demencije u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi; prisutna je u 2 od 5 pacijenata sa PB, tako da 40-50% pacijenata sa PB ima šansu da razvije demenciju u bilo kom stadijumu bolesti. Demencija u PB predstavlja 3- 4% svih degenerativnih demencija i skorija istraživanja ukazuju da se prevalenca demencije u pacijenata sa PB kreće u rasponu od 24-31% [2, 42, 44, 82, 83, 162].

1.6.5 Blag kognitivni poremećaj u Parkinsonovoj bolesti

Skorija istraživanja ukazuju na prevalencu kognitivnog deficita u nedemntnih pacijenata sa PB od 20-40%. Apsolutnu prevalencu Blagog kognitivnog poremećaja u

PB je vrlo teško utvrditi jer se u različitim studijama koriste različiti kriterijumi u smislu rangiranja standardne devijacije (SD) 1.0 do 2.0 u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi, korišćenje različitih baterija za utvrđivanje težine kognitivnog deficita. Tako da longitudinalne studije preseka ukazuju na prevalencu BKP u pacijenata sa PB od 55% koristeći cut-off >2 SD ispod normale za životnu dob, sa prosečnim trajanjem PB u ispitivanoj populaciji pacijenata > 10 godina ukazujući da je učestalost nastanka BKP povećava sa dužinom trajanja bolesti [9]. U studiji ispitivanih de novo pacijenata sa PB nađena je prevalence BKP od 62% koristeći cut-of >1.0 SD što je ista zastupljenost nakon 3,5 godine praćenja pacijenata [10].

Profil kognitivnog deficit podrazumeva moguću narušenost više domena: egzekutivne funkcije, pažnje, pamćenja i vidno prostorne funkcije, i u manjoj meri zastupljen i izražen poremećaj jezičke funkcije. Najčešće je u pitanju deficit egzekutivnih funkcija tzv. disegzekutivni sindrom koji se manifestuje u vidu poremećaja planiranja, rešavanja problema, održavanja i promene mentalnog seta. Poremećaj pamćenja se prevashodno odnosi na deficit radne i eksplicitne memorije (odnosi se na podatke koji su uskladišteni i dostupni svesnom prizivanju u vidu reči, vizuelnih predstava i događaja). Brojna istraživanja ukazuju na očuvanu kratkoročnu memoriju kod pacijenata sa PB, odnosno da je problem u pronalaženju internog ključa za pristup već uskladištenim informacijama tako da se značajan deficit kako radne tako i eksplicitne memorije može objasniti disegzekutivnim sindromom koji je najizraženiji u ovih pacijenata. Poremećaj pamćenja u pacijenata sa PB podrazumeva oštećenu evokaciju, uz očuvanu rekogniciju i poremećaj slobodnog prisećanja ali i značajnu korist od semantičkog ključa. Kada je poremećaj pažnje u pitanju tu je najranije izražen poremećaj selektivne pažnje, sa teškoćama u ignorisanju ometajućih činilaca, fokusiranja i preusmeravanja pažnje; dok je budnost odnosno jednostavno održavanje pažnje u ovim fazama relativno dobro očuvano i značajnije oštećenje nastaje u kasnijim fazama bolesti kada se razvija klinička slika PB sa demencijom. Vidno prostorni poremećaj je sastavni deo kliničkog ispoljavanja demencije u PB ali se u ranim fazama i blagom kognitivnom deficitu razvija u manjem procentu. Ako se zna da je poremećaj vidno prostornih funkcija vezan za patološka dešavanja na nivou parijetalnog regiona, u pacijenata sa PB smatra se da nastaje više kao posledica poremećaja u sekvencionalnoj organizaciji ponašanja i da drugim rečima se bar delimično može govoriti o frontalnoj

egzekutivnoj disfunkciji a ne o čistoj patologiji na nivou parijetalnog režnja. Poremećaj vidno prostorne funkcije podrazumeva poremećaj u prostornoj orijentaciji, vizuelnoj pažnji, vizuelnom pamćenju, proceni pravca linije, prepoznavanja oblika. Izvestan broj autora smatra da izuzimanjem motorne i egzekutivne komponente na testovima vidno prostornih funkcija u pacijenata sa PB i postignuća postaju značajno bolja, ali da definitivno već u ranim stadijumima bolesti i nivou blagog kognitivnog poremećaja se ovi poremećaji mogu verifikovati. Poremećaj jezičkih funkcija svakako prisutan u vidu poremećaja u razumevanju rečenica, imenovanju, govornoj ekspresiji; ali još uvek izaziva nesuglasice među autorima najverovatnije iz razloga zanemarivanja ovog domena u neuropsihološkim baterijama. Deficit verbalne fluentnosti kako semantičke tako i fonemske je uočen u pacijenata sa PB, ali je još uvek predmet diskusije kom kognitivnom domenu ovaj deficit pripada. Meta analiza sa uključenih 4644 pacijenata sa PB zaključuje da je u ovih pacijenata više narušena semantička nego fonemska fluentnost i ukazuje da je ovaj poremećaj vezan za semantičku memoriju. Ovakva disocijacija deficita verbalne fluencije je ipak više vezana za kortikalne demencije kakva je AB odnosno semantičke demencije nego kod subkortikalnih demencija u kojima je više narušena fonemska fluentnost kao što je to slučaj sa progresivnom supranuklearnom paralizom. Iako se značajan broj autora slaže da kognitivni deficit u pacijenata sa PB podrazumeva poremećaj pamćenja, vidno prostorni deficit i poremećaj verbalne fluentnosti jednim imenom označen kao disegzekutivni sindrom sa neuropatološkim supstratom koji je na nivou frontostrijatnog kruga, ipak izgleda da kognitivni deficit u pacijenata sa PB pokazuje izraženu heterogenost u kliničkom ispoljavanju [76-78, 82, 83, 106, 164].

Heterogenost u ispoljavanju kognitivnog deficita u nedementnih pacijenata sa PB ukazuje na postojanje ipak različitosti u patološkom supstratu koji je u osnovi ovakvih dešavanja i ima različit značaj za dalju prognozu i razvoj kognitivnog deficita. Mnogi pacijenti sa PB razvijaju poremećaj egzekutivnih funkcija kao posledica patoloških dešavanja na nivou frontostrijatnog kruga; kod drugih patološki supstrat na nivou hipokampusa i temporalnih režnjeva uslovljava izraženiji mnestički oblik kognitivnog poremećaja; dok kod značajnog dela pacijenata izraženi poremećaj vizuospacijalnih funkcija vezan je za patologiju na nivou posteriornih delova frontalnog, parijetalnog i okcipitalnog režnja. Iako je disegzekutivni sindrom najčešće

prisutan tokom trajanja PB, ipak prisustvo poremećaja na nivou ostalih kognitivnih domena je značajan u pogledu progresije kognitivnog deficita [1-5, 81-83].

U odnosu na fenotip PB kada su u pitanju motorni simptomi bolesti, onda kod pacijenata sa tremor dominantnom formom postoji manji rizik za razvoj kognitivnog deficita u odnosu na populaciju pacijenata sa tzv. PIGD formom u kojoj je izražen poremećaj hoda i govora, sa narušenom posturom i posturalnom nestabilnošću dok je tremor blago izražen i koji u značajno većem procentu razvijaju kognitivni deficit prevashodno u vidu disegzekutivnog sindroma. Pri čemu se mora imati u vidu da su ove motorne manifestacije PB posledica patoloških dešavanja izvan bazalnih ganglija i izvan dopaminergičkog neurotransmiterskog sistema [76-78, 238, 356].

Imajući u vidu da je koncept Blagog kognitivnog poremećaja u PB relativno skoro definisan mali je broj studija longitudinalnog praćenja progresije ovog poremećaja u demenciju sa ranijim razvojem demencije u pacijenata sa amnestičkim BKP, dok je u onih sa ne amnestičkim oblikom BKP sa narušenošću jednog ili više domena kasnije razvija slika demencije [76-78, 82, 83, 106, 164].

1.6.6. Demencija u Parkinsonovoj bolesti

Kumulativna prevalenca u PB je velika i oko 80% pacijenata razvije demenciju nakon 10 godina trajanja PB [81].

Faktori rizika za nastanak demencije u PB su starija životna dob, izraženija motorna simptomatologija, prevashodno rigor, narušena posturalnost i poremećaj hoda (PIGD) [39], više simetrična prezentacija bolesti, aksijalna prezentacija bolesti sa minimalnim tremorom, duže trajanje PB i muški pol (dvostruko veća učestalost) [11]. Sa manje sigurnosti među faktorima rizika za nastanak demencije u pacijenata sa PB su i niži nivo obrazovanja, predhodno ili aktuelno pušenje cigareta, depresivno ispoljavanje, ekcesivna dnevna pospanost, REM poremećaj spavanja, ortostatska hipotenzija. Predhodno dijagnostikovani Blag kognitivni poremećaj je takođe značajan faktor rizika za kasniji razvoj demencije, pozitivna porodična anamneza za PB, primena antiholinergika naročito tokom dužeg vremenskog perioda (sa posledičnim povećanjem

količine kortikalnih plakova i klubadi u nedementnih pacijenata sa PB); kao i loš odgovor na L-dopu i halucinacije kao posledica primene dopaminskih agonista takođe.

PBD podrazumeva patohistološki korelat u vidu: 1. patologije LB sa limbičkom i kortikalnom distribucijom; 2. dominantno izražene patologije AB; 3. udružena patologija LB i AB. Ali i značaj vaskularne patologije koji nije jasan ali se svakako ne može zanemariti sa još uvek nejasnom relacijom vaskularne patologije i bele moždane mase i njenog značaja na kogniciju u pacijenata sa PB [328]. Kada je neurotransmiterska osnova kognitivnog deficit i demencije u PB u pitanju disfunkcija dopaminskog neurotransmiterskog sistema je u pacijenata sa PBD veća nego u pacijenata sa PB, ali se ipak difunkcija holinergičkog neurotransmiterskog sistema smatra ključnom- globalna redukcija holinacetil- transferaze posebno na nivou temporalnih regiona (značajno snižena u odnosu na pacijente PB bez demencije i u korelaciji sa težinom egzekutivne disfunkcije). S druge strane redukcija glukoznog metabolizma merena FDG PET imidžingom je takođe verifikovana na globalnom nivou kada su u pitanju pacijenti sa PBD zahvatajući parijetalni, frontalni, okcipitalni korteks [102, 243].

Kliničke karakteristike PBD podrazumevaju izražen deficit pažnje i egzekutivnih funkcija (značajno izraženiji nego u pacijenata sa AB), dok kada je u pitanju pamćenje taj poremećaj svakako postoji upoređujući ga sa opštom populacijom iste životne dobi, ali je ipak manje izražen u odnosu na AB. Vidno prostorne funkcije su značajno oštećenje, dok se poremećaj jezičke funkcije prevashodno odnosi na redukciju verbalne fluentnosti uz izraženu dizartriju (u početku posledica poremećaja egzekutivnih funkcija a kasnije posledica napredovanja motornih manifestacija PB) [33].

Psihijatrijski poremećaji su izrazito često prisutni u ispoljavanju PBD i često pre verifikovanja demencije. Kada su u pitanju psihijatrijski poremećaji koji su sa najvećom učestalošću prisutni u pacijenata sa PBD to su vizuelne halucinacije, auditivne halucinacije sa ipak manjom učestalošću (20-25% slučajeva), sumanute ideje, depresija, poremećaj spavanja u vidu rapid eye movement sleep behaviour disorder i ekcesivna dnevna pospanost, kao i autonomna disfunkcija vezana i za simpatički i parasimpatički sistem u vidu ortostatske hipotenzije, čestih sinkopa i padova, urinarna retencija,

konstipacija, fekalna inkontinencija, erektilna disfunkcija, redukcija znojenja, salivacije i lakrimacije [4]. Značajne fluktuacije u kognitivnom funkcionisanju predstavljaju sastavni deo kliničke slike PBD i prisutna je u 85% pacijenata sa PBD sa pogoršanjem kognicije uz pojavu epizoda konfuznosti, vizuelnih halucinacija i sumanutih ideja, otežane ekspresije govora. Ali se takođe periodi gotovo normalnog nivoa kognitivnog funkcionisanja zapažaju u pacijenata sa PBD i javljaju u različitim vremenskim intervalima i u trajanju od svega nekoliko minuta do nekoliko sati pa i više dana. Kliničko ispoljavanje demencije u pacijenata sa PB podrazumeva progresiju u vidu lošijih postignuća na Mini-mental testu za 2-3 poena na godišnjem nivou. Dok heterogenost u kliničkom ispoljavanju demencije u PB podrazumeva sa jedne strane DLB-like fenotip sa izraženim disegzekutivnim i vizuospacijalnim deficitom, odnosno izražen mnestički deficit sličan onom u pacijenata sa AB [82 - 84, 106, 122, 243].

Jednostavan vodič za dijagnostikovanje PBD podrazumeva: 1. dijagnoza PB na osnovu kriterijuma Queen Square Brain Bank criteria; 2. klinička slika PB pre razvoja demencije; 3. Globalni kognitivni deficit koji se meri MMSE ispod 26; 4. Kognitivni deficit remeti kvalitet dnevnog života; 5. Poremećaj podrazumeva narušenost više kognitivnih domena - pažnja, egzekutivne i vizuokonstruktivne funkcije, pamćenje [36].

1.7 Tok i prognoza Parkinsonove bolesti

PB ima progresivan tok i brojna su istraživanja sprovedena sa ciljem utvrđivanja korelacije pojedinih činilaca i progresivnog toka bolesti kao i mortaliteta, i ono što je sasvim jasno je da kako progresija a tako i mortalitet nisu u korelaciji samo sa progresijom motornih manifestacija bolesti već i drugih nemotornih simptoma prevashodno poremećaja raspoloženja u vidu depresije kao i kognitivnog poremećaja. Pojedini pokazatelji mogu ukazati na moguću bržu progresiju PB: početak posle 70 godine života, netremorska forma bolesti, odsustvo diskinezija, odsustvo ili loš odgovor na levodopu, izraženija zahvaćenost donje polovine tela sa poremećajem hoda, ispoljenost depresije, ali i pojedine genetski determinisane forme PB - PARK 1, 4, 9. Nasuprot tome pokazatelji moguće sporije progresije PB su početak pre 40 godine života, tremorska forma bolesti, prisustvo diskinezija, izraženija zahvaćenost gornje

polovine tela, odsustvo depresije, genetski determinisane forme PB - PARK 2, 6, 7, 10 [138, 146- 148, 211].

Međutim i pored brojnih istraživanja i praćenja eventualnih pokazatelja lošije prognoze i bržeg toka bolesti, dobijeni rezultati nisu konzistentni što je posledica različitog dizajna praćenja i istraživanja, selekcije pacijenata, metoda analize i varijabli koje se prate. Osim toga i odnos između primenjene terapije i kliničkih dešavanja još uvek nije razjašnjena [146- 148].

PB nije sama po sebi fatalna bolest ali je životni vek pacijenata skraćen prevashodno zbog komplikacija koje nastaju tokom trajanja PB (zagrcnjavanje i gušenje, pneumonija, padovi i povređivanja) i posledičnim komorbiditetima i smrtnim ishodom. Očekivano preživljavanje je u poređenju sa opštom populacijom skraćeno i indeks mortaliteta se kreće u rasponu 1.2-3.1 u poređenju sa zdravom populacijom iste životne dobi [138, 146-148, 263- 265, 267, 270].

Nakon 10- 20 godina trajanja bolesti 40-75% pacijenata sa PB umire, a 50% njih je u toj meri onesposobljeno da zahteva stalnu negu i pomoć [138,139].

1.8 Mortalitet u Parkinsonovoj bolesti

Uprkos brojnim naporima shvatanja patofiziologije i genetike PB mnogi aspekti kada govorimo o toku i prognozi bolesti i dalje ostaju nerazjašnjeni. Njihovo razjašnjenje omogućilo bi veću informisanost pacijenata i negovatelja i naravno bolji tretman pacijenata. Gotovo sve studije ukazuju na povećan mortalitet u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi sa nivoom mortaliteta koji se kreće u rasponu 0.9 do 3.8 i ipak velikom razlikom među različitim studijama što se objašnjava razlikom u primenjenoj metodologiji i selekciji pacijenata. Ranije kohorte su konzistentne u iznošenju vrednosti nivoa mortaliteta i većina njih ukazuje na vrednost od 1.5, pri čemu imaju duži vremenski period praćenja i niži nivo mortaliteta ali manju senzitivnost primenjene analize istog [89, 99, 215, 255].

Većina istraživanja ukazuje na smanjenje smrtnosti u tzv.post L- dopa eri, nakon 1960.godine, mada postoji i istraživanja koja zaključuju da je u pitanju inicijalna

redukcija i da se vremenom postepeno nivo smrtnosti vratio do nivoa sličnog onom pre uvođenja L- dope u terapiju PB. Tako da izgleda da terapija ne smanjuje bitno mortalitet mada poboljšava kvalitet života pacijenata sa PB [71, 99, 138, 157].

U proseku, preživljavanje pacijenata sa PB je redukovano za oko 5% po godini praćenja, ali su ovi rezultati veoma varijabilni i različiti između studija. U post-mortem studijama prosečno trajanje PB do smrtnog ishoda se kreće u rasponu 6,9 do 14,3 godina, sa ukazivanjem da su starija životna dob i prisustvo demencije faktori udruženi sa porastom smrtnosti. Skorija objavljenja istraživanja, meta-analiza mortaliteta PB uključuje međutim svega osam studija i isključuje analizu retrospektivnih studija uz ipak primenu i nekonzistentnih koeficijenata rizika i nestandardizovanog koeficijenata smrtnosti [71, 99, 157].

Glavni uzrok smrti kod pacijenata sa PB je i dalje pneumonija. Nemotorne manifestacije bolesti su značajan prediktor povećanja rizika za smrtnim ishodom u pacijenata sa PB; a konzistentna korelacija prevashodno postoji kada su u pitanju demencija i narušena posturalnost [157].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrđivanje stepena progresije motornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja u zavisnosti od kliničke forme bolesti i njihov značaj na stepen onesposobljenosti i kvalitet života kao i nastanak komplikacija u zavisnosti od samog toka bolesti i dugotrajne primene terapije.

2. Utvrđivanje ispoljavanja nemotornih simptoma bolesti u petogodišnjem periodu praćenja u vidu učestalosti i vrste nemotornih simptoma, njihovu detekciju u zavisnosti od godina života pacijenta, dužine trajanja bolesti, kliničke forme bolesti i primenjene terapije kao i utvrđivanje njihove korelacije sa motornim simptomima bolesti i njihov značaj kada je u pitanju stepen onesposobljenosti i kvalitet života pacijenata uz svakako utvrđivanje njihovog značaja u pogledu terapijskog rešavanja.

3. METOD ISTRAŽIVANJA

3.1 Tip studije, ispitanici, mesto i vreme istraživanja

Sprovedeno istraživanje podrazumeva dugoročno praćenje kliničkog uzorka od 360 pacijenata sa dijagnozom PB postavljene na osnovu kriterijuma UK Parkinson disease Society Brain Bank Criteria koji su ambulantno i/ ili hospitalno lečeni u Klinici za neurologiju KC Srbije u Beogradu i Klinici za neurologiju, KC Kragujevac u Kragujevcu u periodu od 01.01.2004. do 31.12. 2008. godine (baseline) i sa praćenjem toka bolesti, redovnim kontrolisanjem i lečenjem istih u narednom petogodišnjem intervalu i sa follow-up periodom longitudinalnog praćenja u periodu od 01.01.2009. do 31.12.2013.godine.

3.2 Klinička procena Parkinsonove bolesti u praćenoj kliničkoj populaciji podrazumevala je primenu Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS) uz utvrđivanje stadijuma bolesti primenom Hoehn i Yahr (HiY) Modifikovane skale koja je inkorporirana u UPDRS skor.

3.2.1 Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS)

U cilju utvrđivanja težine ispoljenosti motornih manifestacija PB, stepena motorne onesposobljenosti i kliničkog oblika bolesti, kao i praćenja efekata primenjene terapije primenjena je Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS).

UPDRS je najčešće korišćena skala kliničkog praćenja toka PB koja je zvanično uvedena od 1987.godine i sastoji se od tri različite grupe pitanja vezanih za kogniciju, raspoloženje, ponašanje je prvi deo; sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti je drugi deo i motoričku aktivnost odnosno utvrđivanje motornih simptoma PB je treći deo. Prva tri dela UPDRS skale sadrže 44 pitanja, dok četvrti deo sadrži 11 pitanja i sa ukupnim skorom ovog dela koji se kreće u rasponu 0-23. Četvrti deo ove skale

verifikuje postojanje komplikacija bolesti odnosno neželjenih efekata primenjene terapije. Ukupan skor UPDRS skale je u rasponu od 0 do 199 [146, 263, 264].

Po pravilu istovremeno sa sprovođenjem UPDRS skale podrazumeva se i utvrđivanje stadijuma PB: Hoehn i Yahr modifikovana podela Parkinsonove bolesti na stadijume zvanično objavljena 1967.godine u časopisu *Neurology* od strane Melvin Yahr and Margaret Hoehn i podrazumevala je primarno pet stadijuma bolesti da bi kasnije modifikovana skala podrazumevala definisanje 1.5 i 2.5 stadijuma bolesti i omogućava procenu težine kliničkog ispoljavanja bolesti i stepena onesposobljenosti koji nastaje kao njena posledica: stadijum 0: nema znakova bolesti; stadijum 1: bolest zahvata jednu stranu tela; stadijum 1.5: jednostrana plus aksijalna zahvaćenost; stadijum 2: bilateralna bolest, bez poremećaja ravnoteže; stadijum 2.5: blaga bilateralna bolest sa nesigurnošću ali i održavanjem položaja prilikom trzajnog testa; stadijum 3: blaga do umerena bolest, sa izvesnom posturalnom nestabilnošću, fizička samostalnost pacijenta; stadijum 4: teška onesposobljenost, ali još uvek očuvana sposobnost hoda i stajanja bez pomoći; stadijum 5: vezanost za kolica ili krevet, osim uz tuđu pomoć. Stadijum 3 prema HiY se smatra od kritične važnosti (gubitak balansa) i ukazuje na lošiju prognozu, odnosno ukazuje na značajno veći rizik za razvoj demencije odnosno nastanak smrtnog ishoda. Drugi način podele podrazumeva početnu, umerenu i uznapredovalu PB prema težini motornih simptoma bolesti, benefita primenjene antiparkinsone terapije, razvoja motornih komplikacija izazvanih lekovima i podrazumevaju motorne fluktuacije i diskinezije [146, 179].

Schwab and England ADL skala je šesti deo inkorporiran u UPDRS skalu a bez da predstavlja njen originalni deo u cilju procene samostalnosti odnosno potrebne tuđe pomoći u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti, u smislu brzine i nezavisnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti [179, 263, 264].

3.3 Bihevioralna procena pacijenata sa PB

U cilju bihevioralne procene i utvrđivanja najčešćih poremećaja raspoloženja i ponašanja primenjene su Hamiltonova skala za procenu anksioznosti i Hamiltonova skala za procenu depresivnosti, Marinova skala apatije, kao i Neuropsihijatrijski upitnik.

3.3.1 Hamiltonova skala anksioznosti

Hamiltonova skala anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) dizajnirana od strane Maksa Hamiltona 1959.godine sa ciljem procene težine ispoljene anksioznosti; u širokoj upotrebi kako u kliničke tako i istraživačke svrhe. Korišćenja je skala sa 14 stavki definisane nizom simptoma i omogućava procenu kako psihičke tako i somatske anksioznosti: 13 pitanja i jedna opservacija od strane ispitivača o ponašanju pacijenta tokom testiranja, i sa skorovanjem svakog odgovora prema skali od 0-4 pri čemu veći skor ukazuje na teži stepen ispoljene anksioznosti.

Ukupan skor se kreće u rasponu od 0- 56: blaga anksioznost- ukupan skor = 18 (minimum za uvođenje ansiolitika), umerena anksioznost- ukupan skor = 25 i jaka anksioznost- ukupan skor = 30 [127].

3.3.2 Hamiltonova skala depresivnosti

Hamiltonova skala depresivnosti (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD, poznata i kao HDRS ili HAM-D), dizajnirana od strane profesora Maksa Hamiltona (1912-1988); nemački psihijatar i naučnik objavio je ovu skalu 1960. godine a potom je ažurirao i uradio dodatnu evaluaciju 1966, 1967, 1969 i 1980. godine i koristi se za određivanje stepena težine ispoljene depresije kod pacijenata. Originalna verzija, koja je i u našem istraživanju primenjena, sastoji se od 17 stavki (HDRS₁₇). Ukupan skor podrazumeva: 0-7 = bez depresije; 8-15 = minor depresija i skor 16 i više = major depresija [128].

3.3.3 Marinova Skala apatije

Skala apatije dizajnirana od strane Roberta Marina 1991.godine sa ciljem utvrđivanja postojanja i verifikovanja težine ispoljenih simptoma apatije. Podrazumeva postavljanje jasno definisanih 14 pitanja i sa ponuđenim odgovorima bez, minimalno, umereno i mnogo pri čemu odgovor bez na prvih osam pitanja odgovara najizraženijim simptomima apatije, dok na preostala pitanja odgovor mnogo ukazuje na najizraženije

simptome apatije. Ukupan skor skale se kreće u rasponu 0-42 pri čemu je granični skor koji ukazuje na postojanje apatije 14 a veći skor ukazuje na značajno teži stepen ispoljene apatije [219].

3.3.4 Neuropsihijatrijski upitnik

Neuropsihijatrijski upitnik definisan od strane Cummingsa 1997.godine sa ciljem dobijanja informacija o postojanju psihopatologije u pacijenata sa moždanim poremećajem. Informacije se dobijaju od staratelja i primarno je razvijen za primenu kod pacijenata sa AB i drugim oblicima demencije ali uz pokazanu korist u proceni bihevioralnih poremećaja i u drugim stanjima i bolestima. Podrazumeva skorovanje učestalosti, intenziteta i stresa negovatelja deset bihevioralnih i dva neurovegetativna domena: sumanute ideje, halucinacije, agitiranost, depresija, anksioznost, euforija, apatija, dezinhibovanost, iritabilnost, poremećaj motorne aktivnosti + poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita. Svaki domen se skoruje od 0-12 i sa ukupnim skorom u rasponu od 0-120 pri čemu skor manji od 20 ukazuje na blagu narušenost; 20-50= umerena narušenost i više od 50 ukazuje na izraženu narušenost i ispoljenost bihevioralnih poremećaja [55].

3.4 Kognitivna procena pacijenata sa PB

U cilju procene kognitivnog statusa u ispitanoj kliničkoj populaciji primenjena je standardna i proširena forma Mini- Mental testa i Klinička skala za procenu demencije.

3.4.1 Mini mental test u standardnoj i proširenoj formi

Mini-mental u standardnoj formi (MMSE) definisan je od strane Folstein-a 1975.godine i podrazumeva kratak strukturisan test koji se primenjuje sa ciljem rutinskog kliničkog skrininga kognitivnog deficita kako za početnu procenu kognitivnog statusa pacijenta, tako i za njegovo dalje kognitivno praćenje. Podrazumeva intervju sa

pacijentom i ispituje funkcije uključujući aritmetičke, memoriju i orijentaciju (vremenska i prostorna orijentacija), pamćenje, pažnja, razumevanje govora, kao i čitanje, pisanje, crtanje i aritmetika [97]. Skor podrazumeva: 30-27= kognitivna očuvanost; 26-24= blag kognitivni pormećaj; 23-18= blaga demencija; 17-11= umerena demencija; 0-10= teška demencija. Interpretacija skora Mini-mental testa u odnosu na životnu dob i edukaciju podrazumeva: normalan skor- 24 i više (tj.bez demencije, ali sa skorom od 24-26 koji podrazumeva kognitivni deficit nivoa blagog kognitivnog pormećaja); 4 godine obrazovanja: 18-69 godina= 22-25, 70-79 godina= 21-22 i preko 79 godina života= 19-20; 8 godina obrazovanja: 18-69 godina= 26-27, 70-79 godina= 25 i preko 79 godina života= 23-25; 12 godina obrazovanja: 18-69 godina=28-29, 70-79 godina= 27 i preko 79 godina života= 25-26; fakultetsko obrazovanje: 18-69 godina= 29, 70-79 godina= 28 i preko 79 godina života= 27 [52].

Mini-Mental Parkinson (MMP, Mahieux i saradnici, 1995.) je test izveden iz klasične forme Mini-Mental testa koji je dizajnirao Folstein 1975.godine; specifično dizajniran u cilju skrininga kognitivnog deficita u pacijenata sa PB. Podrazumeva skorovanje vremenske i prostorne orijentacije (10), vizuelnog pamćenja (3), pažnje (5), verbalne fluentnosti (3), vizuelnog prisećanja (4), preorijentacije (4) i povezivanja (konceptualizacija) (3) i sa maksimalnim skorom čija je vrednost- 32. Najprecizniji cut-off za definisanje demencije u pacijenata sa PB upotrebom MMP a primenjen u više studija je 17/32 sa visokom specifičnošću od 0,97 (0,94-0,99) i niskom senzitivnošću od 0,51 (0,37- 0,65) [210].

3.4.2 Klinička skala za procenu demencije

Klinička skala za procenu demencije (CDR) definisana od strane Morris-a 1997.godine u vidu jasno strukturisanog odvojenog intervjua sa pacijentom i njegovim starateljem. Primarno formiran za korišćenje kod pacijenata sa AB ali i drugih oblika demencija. Podrazumeva skorovanje šest kognitivnih domena: pamćenje, orijentacija, procena i sposobnost rešavanja problema, društvena uloga, kuća i hobiji, mogućnost vođenja računa o sebi. Konačni skor se dobija na osnovu algoritma i podrazumeva

CDR- 0 (normalno); CDR- 0,5 (vrlo blaga demencija- blag kognitivni poremećaj);CDR- 1 (blaga demencija); CDR- 2 (umerena demencija); CDR- 3 (izražena demencija) [229].

3.5 Statistička analiza podataka

Podaci su analizirani parametrijskim i neparametrijskim statističkim metodama; i rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički.

Deskriptivnom statističkom analizom predstavljene su opisne karakteristike ispitivanih parametara ove studije: medijane, srednje vrednosti i standardne devijacije.

Za utvrđivanje statističke značajnosti razlika koristili smo metode univarijantne statističke analize: Pirsonov koeficijent korelacije za određivanje stepena povezanosti parametara, odnosno Spearmanov neparametrijski koeficijent korelacije.

Analiza varijanse (ANOVA), Studentov T test, Kruskal- Wallis, Mearsonov i Chi- kvadrat test su korišćeni za testiranje razlika između grupa u zavisnosti od tipa varijabli. Nivo značajnosti podešen je na $p < 0.05$ na opštem nivou u cilju utvrđivanja ponašanja ispitivanih karakteristika.

Primenjen je i metod multivarijacione regresione analize za procenu značajnosti parametara odnosno procenu prediktivnih faktora. Statistički značajnim smatrane su razlike $p < 0.05$.

4. REZULTATI

Dugoročno kliničko praćenje uključilo je 360 pacijenata sa PB (dijagnoza Parkinsonove bolesti postavljena prema ispunjenim kriterijumima- UK Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria).

4.1. Demografski i klinički podaci ispitane populacije pacijenata sa PB prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa PB

	baseline	follow-up
Broj pacijenata	360	222
Pol (muškarci/žene)	234/126	143/79
Životna dob *	63,51 (10,3)	65,59 (9,1)
Stepen obrazovanja *		11,11 (4,1)
Starost na početku bolesti *		56,4 (10,8)
Dužina trajanja bolesti *	7,23 (5,1)	12,21 (4,8)

* srednja vrednost ± standardna devijacija

U petogodišnjem periodu je u praćenje uključeno 360 pacijenata, sa njihovim daljim redovnim kontrolisanjem i lečenjem. U ovom vremenskom periodu praćenja 33 pacijenta (9,17%) su u narednom vremenskom periodu izgubljeni u praćenju (bez redovne kontrole a zbog ne javljanja istih i nemogućnosti uspostavljanja kontakta sa pacijentima i/ ili njihovim negovateljima).

U ovom vremenskom periodu u ispitanoj kohorti je kod 105 pacijenata (29,17%) koji su redovno kontrolisani i lečeni došlo do smrtnog ishoda, tako da je potpuno

petogodišnje praćenje obavljeno kod 222 (61,67%) prvobitno uključenih pacijenata sa PB.

Nakon petogodišnjeg praćenja prosečna starost ispitane populacije pacijenata sa PB je bez veće razlike među polovima, kod muškaraca 65,5 (9,1) godina i kod žena 65,8 (8,9) godina.

Praćenje prosečne starosti na početku PB u našoj kohorti ukazuje da je najraniji početak bio kod jednog pacijenta u 20-oj godini života, dok je najstariji pacijent na početku bolesti imao 84 godine. Početak bolesti posle 55 godine života je u 50,83% praćene populacije (u periodu do 65 godine života kod 28,61%, odnosno posle 65 godine u 22,22% praćene kohorte). Ako imamo u vidu novije studije koje granicu za "young-onset Parkinson's disease" pomeraju do 50 odnosno 55 godine života onda u našoj kliničkoj populaciji ovom delu pacijenata sa ranim početkom PB (pre 50 godine života) pripada 97 pacijenata odnosno 8,33% kliničke populacije. Dok prema prvobitnom definisanju Parkinsonove bolesti sa ranim početkom (Quinn i sar.godina) koja podrazumeva životnu dob između 21 i 40 godine u našoj populaciji 24 pacijenta (6,67%) su imala početak PB u ovim godinama života.

Prosečno trajanje bolesti u našoj grupi pacijenata nakon petogodišnjeg praćenja iznosi 12,21 godina sa rasponom trajanja bolesti od najkraćeg šestogodišnjeg trajanja PB do najdužeg trajanja bolesti od 34 godine, ali sa najvećim delom kliničke populacije čije je trajanje bolesti u rasponu 6-15 godina 81,53% ispitane populacije pacijenata sa PB (93 pacijenta odnosno 41,89% je sa trajanjem bolesti u rasponu 6-10 godina, 87 pacijenata odnosno 39,18% od 11-15 godina trajanja bolesti, dok je trajanje bolesti duže od 15 godina imalo 42 pacijenta odnosno 18,91% ukupne populacije pacijenata).

4.2. Motorni simptomi

4.2.1. Praćenje motornih simptoma pacijenata sa PB i određivanje stepena motorne onesposobljenosti obavljeno je primenom UPDRS skale za PB, čiji su rezultati prikazani u Tabeli 2.

Tabela 2. Unifikovana skala za procenu PB u kliničkoj populaciji

UPDRS	srednja vrednost \pm SD		p- vrednost
	baseline	follow-up	
I deo	2,25 (2,39)	3,57 (7,12)	0.006
II deo	13,78 (6,52)	20,91 (7,70)	< 0.001
III deo	33,00 (13,79)	47,48 (14,22)	< 0.001
IV deo	3,64 (3,46)	6,76 (4,49)	< 0.001
Ukupan skor	52,59 (23,31)	78,27 (26,19)	0.006
Aksijalni skor	4,24 (2,69)	6,90 (3,31)	< 0.001

SD-standardna devijacija; UPDRS- Unifikovana skala za procenu PB

Prikazani rezultati ukazuju na statistički značajno povećanje skora ($t(221) = -2.74$, $p = 0.006$) na nivou svih delova (I deo- kognitivni status, raspoloženje i ponašanje bolesnika, II deo - aktivnosti dnevnog života, III deo- stepen izraženosti motornih simptoma bolesti, IV deo- komplikacije antiparkinsone terapije) kao i ukupnom UPDRS skoru; pri čemu je naročito povećanje skora upravo na nivou motornog dela ove skale (UPDRS III) ($t(221) = -18,99$, $p < 0.001$) ali i na nivou celokupnog skora skale ($t(221) = -19,51$, $p < 0.001$). Prosečno povećanje ukupnog UPDRS skora u populaciji pacijenata tokom petogodišnjeg perioda praćenja je 25,66 poena, dok je prosečno povećanje motornog dela ove skale u petogodišnjem periodu praćenja u ispitanoj kohorti 14,60 poena.

Multivarijacionom regresionom analizom praćen motorni deo UPDRS skale (UPDRS III) u odnosu sa životnom dobi pacijenata, prisutnim poremećajima raspoloženja u vidu skora Skale Apatije, HARS, HDRS-17, kognitivnim funkcionisanjem primenom MMSE skora, fenotipom PB (tremorski i netremorski) i na ovakav način utvrđenom predikcijom lošijeg skora UPDRS III (ukazuje na teži stepen

motorne onesposobljenosti) sa starijom životnom dobi: $R^2(\text{promena}) = 0,32$, $t = 3,16$, $p = 0.001$; višim HARS skorom (ukazuje na prisutan poremećaj raspoloženja u vidu anksioznosti): $R^2(\text{promena}) = 0,54$, $t = 2,82$, $p = 0.001$; nižim MMSE skorom (ukazuje na kognitivni deficit): $R^2(\text{promena}) = -1,17$, $t = -3,61$, $p < 0.001$. (F- Test značajnosti je: $F(4,217) = 16,474$, $p < 0.001$).

Utvrđivanje stepena težine kliničke slike PB u ispitanoj kohorti, odnosno utvrđivanje stadijuma bolesti obavljen je primenom Hoehn i Yahr- ove modifikovane podele Parkinsonove bolesti na stadijume. Pregled pacijenata gotovo uvek je obavljan u on-fazi, ali sa praćenjem i verifikovanjem prisustva i težine kliničkog ispoljavanja off-faza bolesti.

4.2.2. Dobijeni rezultati broja pacijenata u pojedinim HiY stadijumima PB prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Hoehn i Yahr stadijumi Parkinsonove bolesti u ispitanoj kliničkoj populaciji

HiY	on/baseline	on/follow-up	off /baseline	off/follow-up
1	69 (19,16%)	1 (0,45%)	19,16%	0,45%
2	171 (47,50%)	97 (43,69%)	46,11%	37,85%
3	92 (25,56%)	72 (32,43%)	23,89%	32,88%
4	24 (6,67%)	46 (20,72%)	8,89%	24,32%
5	4 (1,11%)	6 (2,70%)	1,94%	4,50%

Ovakvim praćenjem u ispitanoj kohorti nakon pet godina je statistički značajno manji broj pacijenata u prvom HiY stadijumu PB (Chi-square (df=1) = 37.43, $p < 0,001$), bez statistički značajne razlike u broju kada govorimo o drugom (Chi-square (df=1) = 0,30, $p = 0.585$) odnosno trećem (Chi-square (df=1) = 1,78, $p = 0.182$) HiY stadijumu, dok je statistički značajno veći broj pacijenata nakon pet godina u četvrtom HiY

stadijumu (Chi-square (df=1) = 19,62, $p < 0,001$), dok iako veći broj pacijenata u petom HiY stadijumu PB je ipak bez statistički značajne razlike (Chi-square (df=1) = 1,98, $p = 0.159$).

Prikazani rezultati ukazuju da nakon pet godina daljeg trajanja i našeg praćenja PB u ispitanoj kliničkoj populaciji samo jedan pacijent je ostao u prvom HiY stadijumu bolesti dok je na početku praćenja u ovom stadijumu bilo 69 pacijenata (18,89%). Praćenjem toka bolesti u ovom delu ispitane populacije utvrđeno je da najveći deo pacijenata prema razvijenim simptomima bolesti i težini ispoljene kliničke slike prešao u HiY drugi stadijum bolesti i to 36 pacijenata, 15 pacijenata je prema ispoljenoj simptomatologiji pripadalo HiY trećem stadijumu PB i svega 3 pacijenta je u ovom petogodišnjem periodu napredovanjem bolesti pripadalo HiY četvrtom stadijumu bolesti. Takođe treba imati u vidu da je u delu ispitane kliničke populacije koja je na početku praćenja bila u prvom HiY stadijumu PB devet pacijenata u narednih pet godina umrlo, a da je njih pet izgubljeno u praćenju.

Broj pacijenata u drugom HiY stadijumu bolesti na početku praćenja je bio 171 (47,50%) od kojih je i nakon narednih pet godina značajan deo njih i ostao u ovom stadijumu i to 62 pacijenta, dok je ipak manji broj pacijenata nakon pet godina u trećem HiY stadijumu njih 39, u četvrtom 19, a posebno manje u petom HiY stadijumu PB ukupno pet pacijenata. Od pacijenata u ovom stadijumu u narednom petogodišnjem periodu je umrlo 35 pacijenata, a izgubljeno u praćenju je njih 11. Nakon pet godina praćenja u drugom HiY stadijumu bolesti je ukupno 97 pacijenata (43,69%) što je ako posmatramo procentualnu zastupljenost u odnosu na celokupno praćenu kliničku populaciju bez veće razlike. A svakako u ovom stadijumu je najveći broj pacijenata koji je na početku praćenja bio u prvom HiY stadijumu PB, ali je tu još 62 pacijenta koji su i nakon pet godina ostali u ovom stadijumu bolesti, dok su preostali pacijenti koji su na početku ispitivanja prema svojoj težini kliničke slike bili u ovom stadijumu sa daljim trajanjem bolesti ispoljavali težu kliničku sliku PB i nakon pet godina praćenja su u uznapredovalim stadijumima bolesti.

Praćenjem dela kliničke populacije koja je na početku istraživanja prema težini kliničke slike pripadala trećem HiY stadijumu PB podrazumevala je 92 pacijenta (25,56%). Tokom narednih pet godina 18 pacijenata je ostalo u ovom stadijumu, 16

pacijenata je prešlo u četvrti HiY stadijum PB, dok je jedan pacijent prema težini manifestacija bolesti prešao u peti stadijum bolesti. Međutim u ovom delu populacije kod značajanog broja pacijenata došlo do smrtnog ishoda i to kod 45 pacijenata, dok je 12 pacijenata izgubljeno u praćenju. Nakon petogodišnjeg praćenja ukupan broj pacijenata u trećem stadijumu PB je 72 pacijenata (32,43%) što je u odnosu na celokupnu kliničku populaciju veća procentualna zastupljenost u odnosu na početak praćenja, ali je bez statistički značajne razlike.

Broj pacijenata u četvrom HiY stadijumu na početku praćenja je bio 24 (6,67%), a nakon pet godina taj broj je 46 (20,72%) što je statistički značajno veća zastupljenost u odnosu na ukupan broj praćenih pacijenata. Sa petogodišnjim praćenjem 7 pacijenata je i dalje ostalo u ovom stadijumu, dok je 14 pacijenata umrlo a njih troje je izgubljeno u praćenju.

U petom stadijumu bolesti je na početku praćenja bilo 4 pacijenta (1,11% ukupne populacije) i u narednih pet godina praćenja njih troje je umrlo dok je jedan pacijent izgubljen u praćenju. Tako da 6 pacijenata (2,70%) koji su nakon petogodišnjeg praćenja pripadali petom HiY stadijumu PB su na početku praćenja bili u drugom njih petoro i trećem stadijumu jedan pacijent, pri čemu nema statistički značajne razlike u broju pacijenata u ovom stadijumu bolesti u odnosu na početak praćenja.

Ukoliko pratimo broj pacijenata prema HiY modifikovanoj podeli PB na početnu, umerenu i uznapredovalu PB čiji su rezultati prikazani u Tabeli 4 onda vidimo da u početnom stadijumu PB koji podrazumeva HiY stadijum 1 i 2 broj pacijenata je statistički značajno smanjen i praktično četiri puta manji u odnosu na početak praćenja ($\text{Chi-square (df=1) = 29.48, } p < 0.001$), u umerenom HIY stadijumu nakon pet godina je približno isti broj pacijenata odnosno bez statistički značajne razlike u njihovom broju ($\text{Chi-square (df=1) = 3.80, } p = 0.051$), dok je s druge strane broj pacijenata u uznapredovaloj bolesti koja podrazumeva HiY stadijum 4 i 5, u kojima je stepen motorne onesposobljenosti značajan uz višestruko izražene nemotorne simptome, dvostruko veći i u odnosu na početnih 7,78% i predstavlja 28,83% praćene populacije pacijenata sa PB ($\text{Chi-square (df=1) = 33.07, } p < 0.001$).

Tabela 4. Hoehn i Yahr stadijumi PB

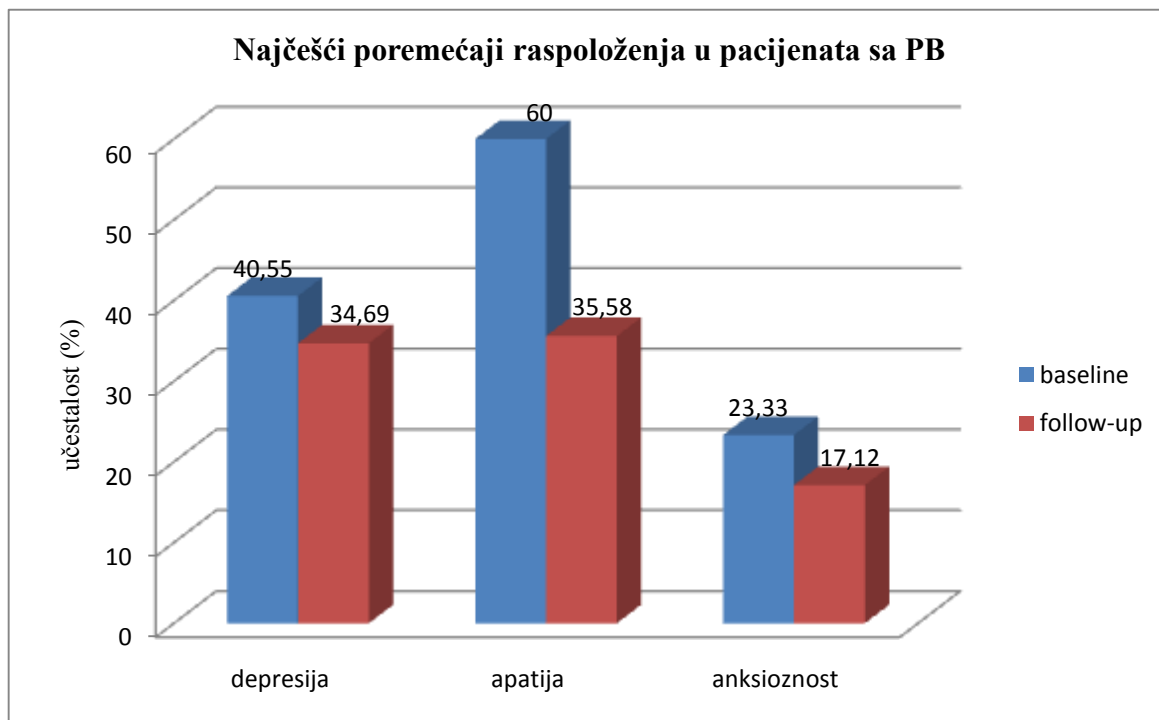
HiY	baseline	follow-up
Blaga PB (1 i 2 stadijum)	196 (54,44%)	45 (20,27%)
Umerena PB (3 stadijum)	136 (37,78%)	113 (50,90%)
Teška PB (4 i 5 stadijum)	28 (7,78%)	65 (28,83%)

4.3 Nemotorni simptomi

Praćenje nemotornih simptoma PB, primenom skala kojima se podaci dobijaju od samih pacijenata ali i skala kojima se ovakve informacije dobijaju od negovatelja, ukazuje da su u našoj kohorti najčešći poremećaji raspoloženja depresija, apatija i anksioznost za koje se i inače zna da su u ovih pacijenata i najčešći.

4.3.1. Poremećaji raspoloženja u kliničkoj populaciji

Primenom Marinove Skale Apatije i Hamiltonovih skala za procenu anksioznosti odnosno depresivnosti dobijeni rezultati su prikazani na Grafikonu 1.



Grafikon 1. Poremećaji raspoloženja kod pacijenata sa PB

Prikazani rezultati ukazuju na apatiju i depresiju kao najčešće poremećaje raspoloženja čija je zastupljenost približno ista, uz potom anksioznost koja je ipak prisutna kod manjeg broja praćenih pacijenata.

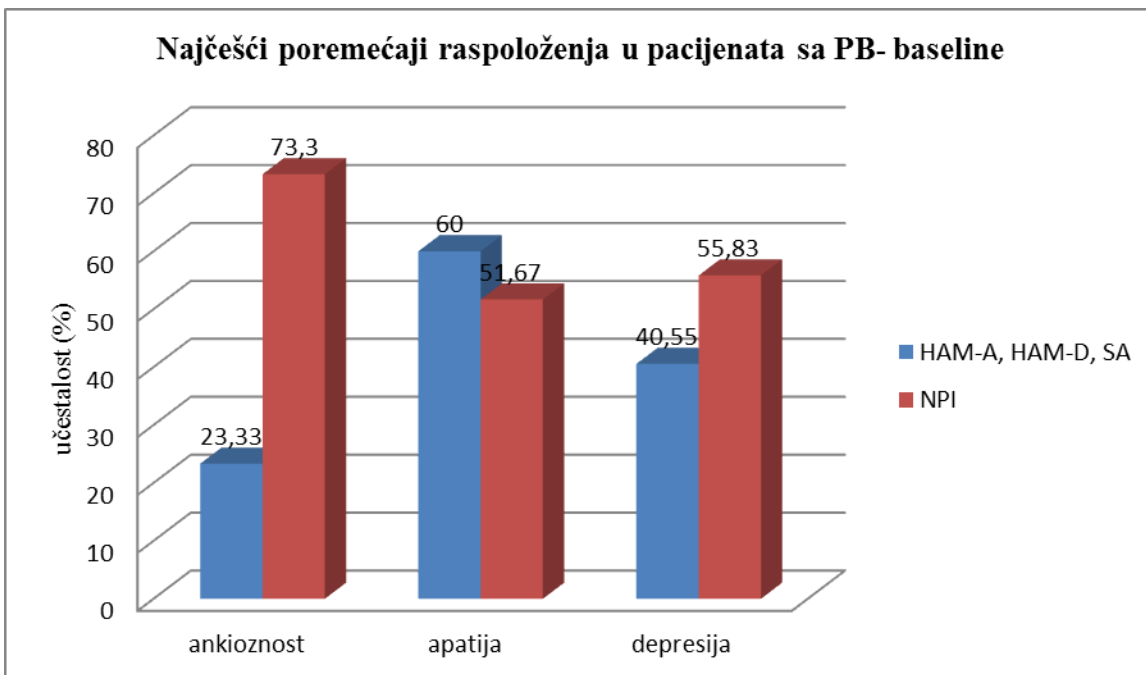
U petogodišnjem periodu na ovakav način je utvrđena statistički značajno manja zastupljenost apatije u odnosu na početak ispitivanja (Chi-square (df=1) = 11.22, $p < 0.001$), dok je i zastupljenost depresije (Chi-square (df=1) = 0.90, $p = 0.342$) i anksioznosti (Chi-square (df=1) = 2.47, $p = 0.116$) manja ali bez statističke značajnosti u odnosu na početak praćenja, a težina kliničkog ispoljavanja nakon pet godina praćenja značajno izraženija. Pri čemu kada je depresija u pitanju i dalje je minor depresija zastupljenija sa praktično tri puta većim brojem pacijenata koji imaju minor u odnosu na major depresiju ((Chi-square (df=1) = 0.37, $p = 0.541$) kada govorimo o minor, odnosno (Chi-square (df=1) = 0.95, $p = 0.328$ kada je u pitanju major depresija). S druge strane kada je anksioznost u pitanju takođe i posle petogodišnjeg praćenja je najveći broj pacijenata sa blagim oblikom anksioznosti, bez statistički značajne razlike u odnosu na početak praćenja (Chi-square (df=1) = 2.21, $p = 0.136$) i takođe manjim brojem pacijenata sa umerenom (Chi-square (df=1) = 0.80, $p = 0.372$) i izraženom anksioznošću

(Chi-square (df=1)= 0.01, p= 0.904), što je bez statistički značajne razlike u odnosu na početak praćenja, rezultati prikazani u Tabeli 5.

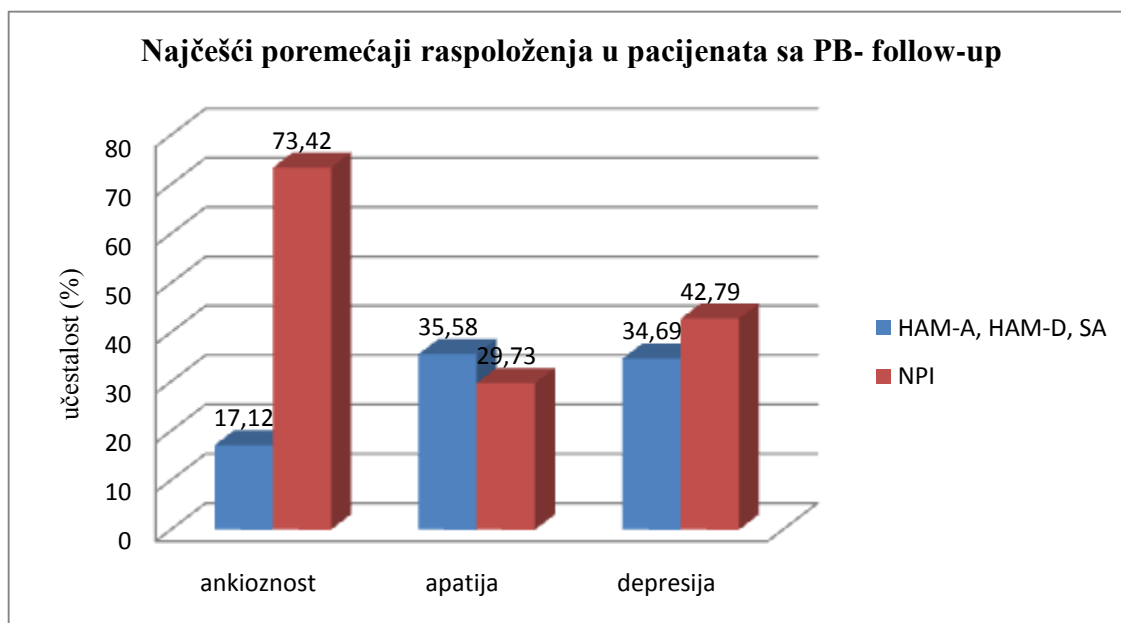
Tabela 5. Zastupljenost najčešćih poremećaja raspoloženja u kliničkoj populaciji

Poremećaji raspoloženja	Broj pacijenata (%)	
	baseline	follow-up
Apatija	216 (60%)	79 (35,58%)
Depresija	146 (40,55%)	77 (34,69%)
Minor depresija	107 (29,72%)	59 (26,58%)
Major depresija	39 (10,83%)	18 (8,11%)
Anksioznost	84 (23,33%)	38 (17,12%)
Blaga anksioznost	61 (16,94%)	26 (11,71%)
Umerena anksioznost	19 (5,27%)	8 (3,60%)
Izražena anksioznost	6 (1,66%)	4 (1,80%)

Upoređujući zastupljenost ovih poremećaja raspoloženja dobijenih primenom raspoloživih skala i skorovanjem na osnovu testiranja samih pacijenata i primenom Neuropsihijatrijskog upitnika kojim se informacije dobijaju od strane negovatelja dobijeni su rezultati prikazani na Grafikonu 2 kada je u pitanju početak ispitivanja odnosno na Grafikonu 3 kada je u pitanju period nakon petogodišnjeg praćenja.



Grafikon 2. Poremećaji raspoloženja (skorovi HAM-A, HAM-D, SA u poređenju sa NPI-skorom) – baseline

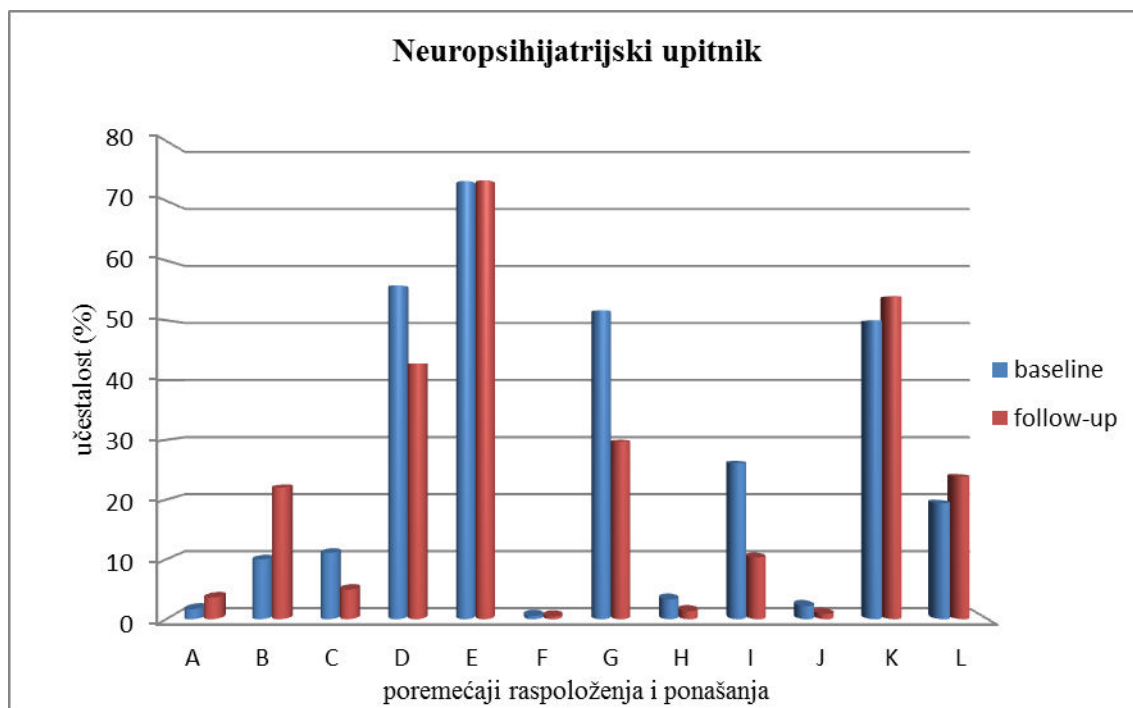


Grafikon 3. Poremećaji raspoloženja (skorovi HAM-A, HAM-D, SA u poređenju sa NPI-skorom) - follow-up

Pri čemu se uočava ipak manja razlika u zastupljenosti kada su u pitanju najčešći poremećaji raspoloženja odnosno depresija i apatija, ali statistički značajna razlika uočena je kada govorimo o anksioznosti kako na početku praćenja tako i nakon petogodišnjeg praćenja i kada je u pitanju anksioznost čija je zastupljenosti na osnovu Hamiltonove skale anksioznosti kod 23,33% ukupnog broja pacijenata na početku praćenja odnosno 17,12% nakon pet godina a primenom Neuropsihijatrijskog upitnika i podacima dobijenih od strane negovatelja ta zastupljenost iznosi 73,30% odnosno 73,42% ukupne kohorte i na takav način stavlja anksioznost na prvo mesto po učestalosti u ispitanjoj kliničkoj populaciji. Međutim treba uzeti u obzir da se u ovom slučaju radi kod većine pacijenata o ispoljenoj anksioznosti u vidu zabrinutosti vezane za prirodu, tok i težinu osnovnog oboljenja tj. PB a bez drugih manifestacija anksioznosti (kod 113 pacijenata odnosno 69,3% dela kohorte sa verifikovanom anksioznošću kada govorimo o periodu nakon pet godina praćenja, dok je ta zastupljenost bila manja na početku praćenja i to kod 135 pacijenata odnosno 37,5% ispitivane kohorte).

4.3.2. Neuropsihijatrijski upitnik u kliničkoj populaciji

Primenjen Neuropsihijatrijski upitnik omogućio je uvid osim u već navedene poremećaje raspoloženja, i u ostale oblike poremećaja raspoloženja i ponašanja u kliničkoj populaciji pacijenata sa PB, čiji su rezultati prikazani na Grafikonu 4.



A-sumanute ideje, B-halucinacije, C-agresija, D-depresija, E-anksioznost, F-euforija, G-apatija, H-dezinhibovanost, I-iritabilnost, J-poremećaj motorne aktivnosti, K-poremećaj spavanja, L-poremećaj ishrane

Grafikon 4. Neuropsihijatrijski upitnik: odnos zastupljenosti pojedinačnih poremećaja na početku i nakon petogodišnjeg praćenja

Neuropsihijatrijskim upitnikom koji je formiran tako da se podaci dobijaju primarno od strane negovatelja je takođe ukazano da su depresija, apatija i anksioznost najčešći poremećaji raspoloženja u praćenoj kohorti, pri čemu je na ovakav način dobijen rezultat ukazao na anksioznost kao najčešći poremećaj raspoloženja i to praktično bez promene u odnosu na početak i petogodišnji period praćenja (73,3% odnosno nakon pet godina u 73,42% ispitane kohorte) (Chi-square (df=1) < 1, p= 0.992).

Kada su depresija odnosno apatija u pitanju koje slede po svojoj učestalosti uz manji broj pacijenata sa ovim poremećajem nego na početku ispitivanja pri čemu je ta razlika bez statističke značajnosti, i u slučaju depresije (Chi-square (df=1) = 3.11, p= 0.077), od početnih 55,85% do 42,79% ispitane kliničke populacije, odnosno kada je apatija u pitanju od početnih 51,57% do 29,75% ukupne praćene populacije pacijenata sa PB što predstavlja statistički značajnu razliku (Chi-square (df=1) = 11.12, p< 0.001).

Neuropsihijatrijskim upitnikom verifikovana je i značajna zastupljenost poremećaja spavanja prisutna u nešto više od polovine pacijenata (120 pacijenata odnosno 54,05% nakon pet godina što svakako minimalna razlika u odnosu na početnu zastupljenost ovih poremećaja koja je utvrđena u 50% celokupne populacije pacijenata sa PB) (Chi-square (df=1) = 0.29, p= 0.592).

Nalaz najčešćih poremećaja spavanja u naših pacijenata sa PB prikazan je u Tabeli 6.

Tabela 6. Poremećaji spavanja u kliničkoj populaciji pacijenata sa PB

	baseline	follow-up
Poremećaji spavanja	186 (51,67%)	120 (54,05%)
Nesanica	117 (32,5%)	60 (27,03%)
Fragmentisano spavanje	84 (23,33%)	60 (27,03%)
RBD	94 (26,11%)	63 (28,39%)
Dnevna pospanost	14 (2,29%)	14 (4,59%)

RBD- poremećaj ponašanja u REM (faza sna sa brzim pokretima očiju) spavanju

U periodu petogodišnjeg praćenja u približno istom odnosu zastupljeni su RBD kao najčešći i nesanica odnosno fragmentisano spavanje, dok su ostali oblici poremećaja spavanja zastupljeni u značajno manjem broju ispitanih pacijenata.

Sličan odnos postojao je i na početku samog praćenja sa nesanicom kao najčešćim poremećajem a potom u nešto manjoj meri RBD i fragmentisano spavanje, dok su ostali oblici poremećaja spavanja imali značajno manju zastupljenost u ispitanjoj kliničkoj populaciji.

Konačan skor Neuropsihijatrijskog upitnika, prikazan je u Tabeli 7, ukazuje da najveći deo praćene kohorte i dalje ima blagu narušenost kako kada govorimo o NPI-10

skoru (bez uračunatog skora za dva domena poremećaj ishrane i apetita i poremećaj spavanja) tako i kada je u pitanju NPI-12 skor kada su i ova dva poremećaja skorovana. U približno istom procentu je i zastupljenost umerene narušenosti i nakon pet godina praćenja, uz interesantno manji broj pacijenata sa izraženom narušenošću tačnije nije bilo pacijenata sa ovim stepenom narušenosti funkcionisanja i ispoljenosti poremećaja raspoloženja i ponašanja kada je u pitanju NPI-10 skor, odnosno svega dva pacijenta su imala ovakav stepen narušenosti nakon pet godina praćenja kada je skorovan NPI-12.

Tabela 7. Neuropsihijatrijski upitnik: prikaz ukupnog skora, stepena narušenosti funkcionisanja i ispoljenosti bihevioralnih poremećaja u pacijenata sa PB

Neuropsihijatrijski upitnik	NPI-10/NPI-12	
	baseline	follow-up
Blaga narušenost (<20)	261 (72,5%)/240 (66,67%)	177(79,73%)/148(66,67%)
Umerena narušenost(20-50)	90 (25%)/ 104 (28,89%)	45 (20,27%)/ 72(32,43%)
Izražena narušenost (>50)	9 (2,5%)/ 16 (4,44%)	0 (0%)/ 2 (0,90%)

NPI-10 verzija: Neuropsihijatrijski upitnik skor 10 domena (bez skora dva domena: poremećaja spavanja i poremećaja ishrane i apetita); NPI-12 verzija: Neuropsihijatrijski upitnik skor 12 domena

Sumirajući rezultate poremećaja raspoloženja i ponašanja u ispitanoj kliničkoj populaciji pacijenata sa PB, sa prikazanim rezultatima u Tabeli 8, može se videti da srednje vrednosti skora primenjenih skala na početku i nakon petogodišnjeg perioda praćenja, osim za NPI- 10 skor ($t(221) = -0.37, p = 0.70$), sa statistički značajnom razlikom ukazuju na značajno teži stepen kliničke ispoljenosti najčešćih poremećaja raspoloženja i ponašanja u ispitanoj kliničkoj populaciji nakon pet godina praćenja i za apatiju (Marin-ova Skala Apatije) je $t(221) = 2.21, p = 0.02$, za anksioznost (HARS) je $t(221) = -2.48, p = 0.01$, za depresiju (HDRS-17) je $t(221) = -2.74, p = 0.006$, dok kada je u pitanju NPI-12 skor statistička značajnost u razlici nakon pet godina je $t(221) = -2.26, p = 0.02$.

Tabela 8. Neuropsihijatrijski simptomi u kliničkoj populaciji

	srednja vrednost \pm SD		p- vrednost
	baseline	follow-up	
Marin AS	14,47 (9,10)	13,21 (7,80)	0,02
HARS	9,29 (8,48)	10,58 (7,44)	0,01
HDRS- 17	5,65 (6,12)	6,68 (5,52)	0,006
NPI- 10 skor	10,69 (11,43)	10,99 (9,86)	0,700
NPI- 12 skor	13,44 (14,17)	15,72 (13,04)	0.02

AS - Marinova skala apatije; HARS - Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HDRS-17 - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; NPI-10 - Neuropsihijatrijski upitnik skor 10 domena; NPI-12 - Neuropsihijatrijski upitnik skor 12 domena

4.3.3. Kognitivni profil kliničke populacije

Praćenje kognitivnog funkcionisanja u kliničkoj populaciji u petogodišnjem periodu podrazumevalo je primenu klasičnog oblika MMSE, kao i MMP proširene forme istog prilagođene upravo za pacijente sa PB, rezultati prikazani u Tabeli 9 i Tabeli 10.

Tabela 9. Zastupljenost demencije u ispitanoj kliničkoj populaciji primenom MMSE

MMSE	baseline	follow-up
30-26 (kognitivna očuvanost)	250 (61,11%)	132 (54,05%)
< 26 (demencija)	110 (30,56%)	90 (40,54%)

Primena Mini mental testa, sa skorom <26 koji ukazuje na postojanje demencije (Emre i saradnici, 2007), ukazala je na smanjenje u broju pacijenata bez kognitivnog deficita nakon pet godina praćenja odnosno povećanje procentualne zastupljenosti pacijenata sa demencijom u praćenoj kohorti sa statističkom značajnošću (Chi-square (df=1) = 6.07, p= 0.013).

Tabela 10. MMSE i MMP u ispitanoj kliničkoj populaciji

	srednja vrednost ± SD	
	baseline	follow-up
MMSE skor	27,14 (3,00)	24,65 (6,01)
MMP skor	22,55 (4,28)	19,19 (6,51)

Primena MMP u praćenoj populaciji pacijenata (sa primenjenim cut-off skorom 17/ 32) ukazala je na povećanje broja pacijenata (sa statistički značajnom razlikom) koji ispunjavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze demencije u PB pri čemu je ta zastupljenost na početku praćenja iznosila 22,78% a nakon pet godina praćenja 33,33% ukupne ispitane populacije pacijenata sa PB (t (221) = 10.19, p< 0.001).

Tabela 11. Multivarijaciona regresiona analiza sa zavisnom varijablom: MMSE i nezavisnim varijablama: godine života, obrazovanje, Marin AS, HDRS-17, MMSE, UPDRS III, L- dopa

	b	R ²	p- vrednost
Životna dob	-0.287	-0.188	< 0.001
Obrazovanje	0.248	0.400	< 0.001
UPDRS III	-0.239	-0.104	< 0.001

Na ovakav način utvrđena je predikcija nižeg MMSE skora (ukazuje na kognitivni deficit) sa starijom životnom dobi, nižim nivoom obrazovanja i lošijim UPDRS III skorom (ukazuje na teži stepen motorne onesposobljenosti) (F-Test značajnosti je: $F(5,216) = 19.097$, $p < 0.001$), rezultati prikazani u Tabeli 11.

Primena Kliničke skale za procenu demencije u kliničkoj populaciji omogućila je utvrđivanje zastupljenosti i stepena težine kliničkog ispoljavanja kognitivnog deficita.

Tabela 12. Klinička skala za procenu demenciju u ispitanoj kliničkoj populaciji

	srednja vrednost \pm SD	
	baseline	follow-up
CDR	0,10 (0,27)	0,46 (0,73)
CDR sumbox	0,45 (1,47)	2,22 (4,03)

Težina ispoljenosti kognitivnog deficita u ispitanoj kohorti, rezultati prikazani u Tabeli 12, je statistički značajno veća nakon pet godina praćenja i kada je u pitanju CDR ($t(221) = -8,11$, $p < 0,001$), odnosno CDR sumbox ($t(221) = -7,36$, $p < 0,001$) što ukazuje na statistički značajno povećanje broja pacijenata čiji je stepen kognitivnog osiromašenja do nivoa demencije, posebno kada je u pitanju blaga i u manjoj meri umerena i teška demencija.

Multivarijacionom regresionom analizom testiran CDR skor kao zavisna varijabla u odnosu na nezavisne varijable: životna dob pacijenta, nivo obrazovanja, poremećaji raspoloženja u vidu skora Skale Apatije, HARS, HDRS-17, doza L- dope, utvrđena je predikcija nižeg CDR skora (ukazuje na kognitivni deficit) sa starijom životnom dobi: $R^2(\text{promena}) = 0.09$, $t = 3.40$, $p < 0.001$; i višim UPDRS III skorom (ukazuje na teži nivo motorne onesposobljenosti) $R^2(\text{promena}) = 0.07$, $t = 3.57$, $p < 0.001$ (F- Test značajnosti je: $F(5,216) = 9.2699$, $p < 0.001$).

Tabela 13. Kognitivni profil ispitane kliničke populacije pacijenata sa PB prema CDR skali

	baseline	follow-up
Bez kognitivnog deficita	261 (72,50%)	120 (54,05%)
Blag kognitivni poremećaj	69 (19,17%)	57 (25,67%)
Demencija	30 (8,32%)	45 (20,26%)
Blaga demencija	19 (5,27%)	27 (12,16%)
Umerena demencija	7 (1,94%)	7 (3,15%)
Teška demencija	4 (1,11%)	11 (4,95%)

Primenom Kliničke skale za procenu demencije nakon petogodišnjeg praćenja 20,26% (45 pacijenata) kliničke populacije ima kognitivni deficit nivoa demencije što je statistički značajno veći broj nego na početku praćenja pri čemu i dalje najveći deo ove grupe pacijenata čini blaga, a značajno manje umerena i teška forma demencije, sa prikazom rezultata u Tabeli 13.

Imajući u vidu faktore rizika koji se mogu smatrati značajnim u pogledu razvoja demencije u pacijenata sa PB utvrđeno je da je prosečna starost ovog dela kliničke populacije $70,87 \pm 8,26$ godina, a da je dužina trajanja PB u ovoj grupi pacijenata $12,22 \pm 4,04$ godina. Dok je prateći kognitivni status dementnih pacijenata na početku praćenja utvrđeno je da 24 njih je bilo kognitivno očuvano, da je 16 pacijenata imalo Blag kognitivni poremećaj (5 pacijenata egzekutivni oblik BKP sa narušenošću više domena, 2 egzekutivni BKP sa narušenošću jednog domena i 9 pacijenata amnestički BKP sa narušenošću više domena), a da je 5 pacijenata već na početku praćenja imalo demenciju.

Tabela 14. Vidovi BKP u kliničkoj populaciji prema CDR skali

Blag kognitivni poremećaj	Broj pacijenata (%)
Amnestički- jedan domen	3,51
Amnestički- više domena	47,37
Egzekutivni- jedan domen	0
Egzekutivni- više domena	49,12

4.3.3.1 Psihijatrijski poremećaji u PBD

Imajući u vidu da su psihijatrijski poremećaji izrazito česti u pacijenata sa demencijom u PB primenom Neuropsihijatrijskog upitnika utvrđeno je da u ispitanoj kliničkoj populaciji bar jedan poremećaj ima 15,55% dementnih pacijenata, dva ima 20% ovih pacijenata, a da 22,22% njih ima čak četiri odnosno pet psihijatrijskih poremećaja. Prateći najčešće oblike psihijatrijskih poremećaja u PB pacijenata sa demencijom takođe primenom Neuropsihijatrijskog upitnika najveći deo pacijenata je imao izražen poremećaj spavanja u 73,33%, halucinacije u 57,78% sa uglavnom vizuelnim i značajno ređe auditivnim halucinacijama (80,77% pacijenata sa halucinacijama ima upravo vizuelne, a svega 19,23% auditivne halucinacije), depresija je prisutna kod 44,44% pacijenata, apatija i anksioznost u istom odnosu od 37,78%, poremećaj ishrane prisutan u 33,33%, dok su ostali oblici psihijatrijskih poremećaja zastupljeni u ipak manjem procentu koji kada su sumanute ideje (najčešće paranoidne prirode) i iritabilnost u pitanju iznosi 17,78% i agresivnost 13,33% pacijenata sa PBD.

4.4 Terapija u kliničkoj populaciji

Kada je u pitanju primenjena terapija u kliničkoj populaciji rezultati su prikazani u Tabeli 15.

Tabela 15. Antiparkinsona terapija i antidepresivi primenjeni u kliničkoj populaciji

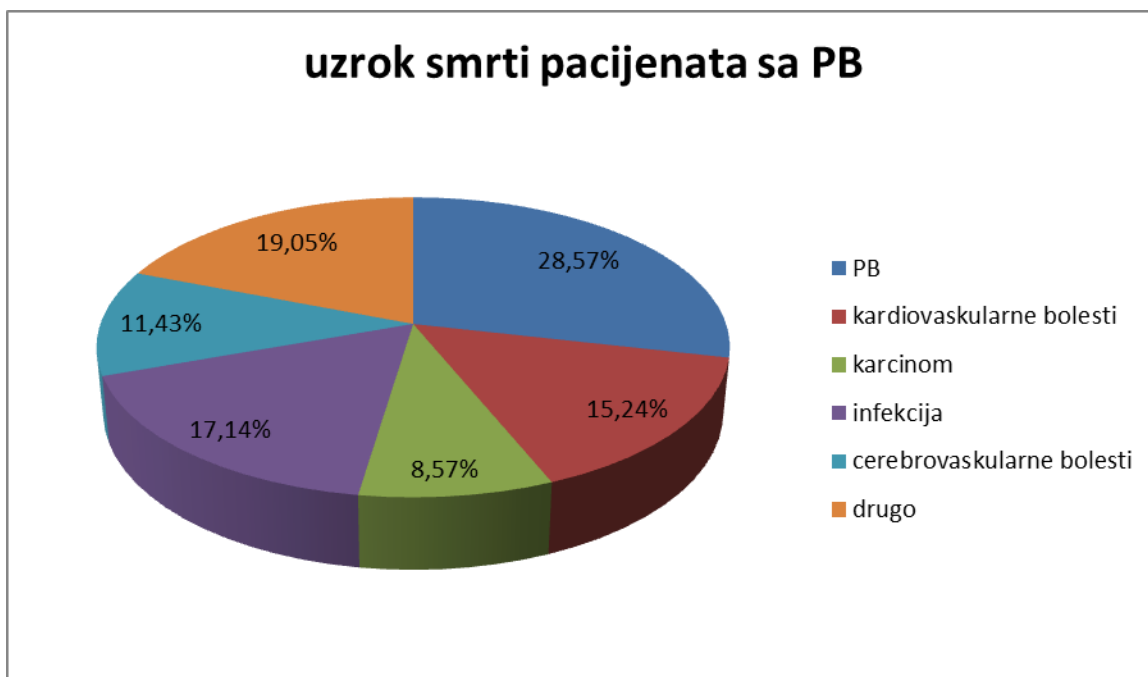
Terapija	baseline	follow-up
L- dopa	213 (59,14%)	218 (98,20%)
Agonisti dopamina	20 (5,56%)	139 (62,61%)
Antiholinergici	59 (16,39%)	0 (0%)
Amantadin	122 (33,89%)	102 (45,95%)
Antidepresivi	67 (18,61%)	65 (29,28%)
Anksiolitici	56 (15,55%)	23 (10,36%)

Utvrđeno je da je nakon petogodišnjeg praćenja svega četiri pacijenta nisu u terapiji imali levodopu već je njihova terapija podrazumevala dovoljnost primene dopaminskog agoniste (1,80% kliničke populacije), dok je taj broj pacijenata na početku praćenja bio 20 (5,56%). Preostali deo pacijenata je u terapiji imao levodopu a to je 218 pacijenata i to njih 83 (37,39%) samo L- dopu i 135 pacijenata (60,81%) je pored levodope imao i dopaminske agoniste u terapiji. Taj broj na početku praćenja je podrazumevao da je 329 pacijenata (91,39%) u terapiji imalo L-dopu i to 213 (59,17%) njih samo levodopu a 116 (32,22%) pacijenata je uz levodopu u terapiji imalo i dopaminske agoniste. Antiholinergik u terapiji je na početku praćenja imalo 59 pacijenata što predstavlja 16,39% ukupne praćene populacije, dok nakon petogodišnjeg perioda praćenja antiholinergik u terapiji nije imao ni jedan pacijent.

Imajući u vidu često ne uvođenje antidepresiva u lečenje pacijenata sa PB, odnosno zanemarivanje prisutnih poremećaja raspoloženja prevashodno u vidu depresivnog ispoljavanja, praćenjem istih u našoj kliničkoj populaciji je ovu terapiju na početku praćenja je dobijalo je 67 pacijenata (18,61%) a nakon pet godina praćenja taj broj je 65 pacijenata što čini 29,28% ispitane kliničke populacije. Pri čemu je ovakva terapija podrazumevala primenu tricikličnih antidepresiva ili SSRI u međusobnom odnosu na početku praćenja 21 (31,34%) prema 46 (68,66%) pacijenata, a nakon pet godina praćenja broj pacijenata koji ih je primenjivao je približno isti i to 31 (47,69%) pacijenata sa tricikličnim antidepresivom u terapiji i 34 (52,31%) njih sa SSRI. Analizirajući deo kliničke populacije pacijenata sa PB koja je u terapiji imala antidepresiv uočeno je da na početku praćenja primenom Hamiltonove skale depresivnosti 43 pacijenta imalo depresiju, ali da je čak 105 (29,17%) pacijenata (čak 30 pacijenata sa stepenom težine depresivnog ispoljavanja nivoa major depresije) takođe imalo depresiju na osnovu skora primenjen Hamiltonove skale depresivnosti a da u terapiji nije imalo antidepresiv. Ovaj odnos nakon petogodišnjeg praćenja podrazumevao je da je 32 pacijenata sa depresivnim ispoljavanjem primenom Hamiltonove skale depresivnosti u terapiji imalo antidepresiv, ali da 44 pacijenata (19,82%) koji su na ovakav način dobijenim skorom takođe imali prisutan poremećaj raspoloženja u vidu depresije, i to 11 njih major depresije, ipak u terapiji nije imalo antidepresiv.

4.5. Stopa smrtnosti u praćenoj kohorti

Mortalitet u ispitanoj populaciji pacijenata sa PB iznosi 29,17%, pri čemu je utvrđena prosečna starost umrlih pacijenata sa PB $75,14 \pm 7,25$ godina, dok je dužina trajanja bolesti u ovom delu ispitane kliničke populacije $11,75 \pm 4,89$ godina. I od ukupnog broja umrlih 68 pacijenata su muškarci, a 37 su žene.



Grafikon 5. Uzroci smrtnog ishoda u pacijenata sa PB

U cilju utvrđivanja faktora rizika značajnih kada govorimo o smrtnom ishodu kod pacijenata sa PB u praćenju kohorti primenjena je Multivarijaciona regresiona analiza čiji su rezultati prikazani u Tabeli 16.

Tabela 16. Multivarijaciona regresiona analiza sa zavisnom varijablom: zivi/umrli i nezavisne varijable: pol, godine, Marin AS, HARS, HDRS-17; MMSE; UPDRS III i forma PB (tremorska i netremorska)

	b	R ²	p- vrednost
Životna dob	0,23	0,015	<0,001
UPDRS III	0,20	0,002	<0,001
Fenotip PB	0,12	0,16	0,01

Najvažniji prediktori smrtnog ishoda u praćenoj kohorti su starija životna dob, lošiji motorni skor koji ukazuje na teži stepen motorne onesposobljenosti, fenotip bolesti odnosno netremorska forma PB. (F- Test značajnosti je: $F(3,355) = 24,214$, $p < 0.001$).

5. DISKUSIJA

Sprovedeno dugoročno praćenje ispitane populacije pacijenata sa PB (prema kriterijumima- UK Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria) uključilo je 360 pacijenata na početku istraživanja sa daljim redovnim praćenjem i kontrolisanjem istih u narednom petogodišnjem periodu. U ovom vremenskom periodu 33 (9,17%) pacijenta je izgubljeno u praćenju i bez dalje mogućnosti obavljanja kontrole i praćenja istih (bez dolaska i obavljanja redovnih kontrola, ali i bez mogućnosti uspostavljanja kontakta zbog promene adrese življenja i telefonskog kontakta), dok je 105 (29,17%) pacijenata u ovom vremenskom periodu umrlo, tako da je kompletno praćenje i analiza nakon petogodišnjeg praćenja obavljena kod 222 pacijenta sa PB. Praćenjem navedene kohorte pacijenata tokom pet godina na motornom planu ukazano je na povećanje pojedinačnih i ukupnog UPDRS skora koje je statistički značajno, a kada je u pitanju težina kliničkog ispoljavanja bolesti prema HiY stadijumima PB značajan je prelazak iz prvog u drugi stadijum tako da je nakon pet godina praćenja u prvom HiY stadijumu ostao samo jedan pacijent, dok je progresija simptoma u ostalim HiY stadijumima u praćenoj populaciji pacijenata sporija. Kada govorimo o nemotornim manifestacijama PB u praćenoj kohorti najčešći poremećaji raspoloženja su apatija, depresija i anksioznost. Utvrđena je progresija kognitivnog deficita tokom petogodišnjeg praćenja uz starost i teži stepen motorne onesposobljenosti kao prediktore za nastanak kognitivnog osiromašenja. Dok je smrtnost u praćenoj kohorti veća nego u zdravoj populaciji iste životne dobi i uz stariju životnu dob, teži stepen motorne onesposobljenosti i netremorsku formu bolesti kao prediktore smrtnog ishoda.

Kada govorimo o demografskim podacima većina dosadašnjih istraživanja ukazuje na nešto veću učestalost oboljevanja muškaraca (1.5 veći rizik od PB je kod osoba muškog pola), i taj odnos muškaraca i žena obolelih od PB kreće se uglavnom 3:2 [179,263,273,292], tako da je i u našoj praćenoj populaciji pacijenata sa PB zastupljenost muškaraca veća i tokom celokupnog istraživanja (baseline/follow-up) je gotovo bez ikakve promene. Na početku praćenja u celokupnoj populaciji broj muškaraca je bio 234 (65%) dok je broj žena sa PB bio približno dvostruko manji 126

(35%), nakon petogodišnjeg praćenja taj odnos je ostao gotovo isti 143 pacijenta su muškog pola (64,41%) i 79 ženskog pola (35,59%).

Nivo edukacije u praćenoj kohorti je iznosio $11,11 \pm 4,1$ godina.

Prateći progresiju motornih simptoma PB nakon petogodišnjeg perioda u ispitanoj populaciji primenom UPDRS skora, sa praćenjem kako ukupnog tako i pojedinačnih a posebno motornog dela ovog skora ali i aksijalnog skora utvrđeno je povećanje skora na nivou svih delova sa statističkom značajnošću povećanja, kada je u pitanju upravo motorni deo ovog skora- progresija na nivou ovog dela je najizraženija, ali i svih ostalih i celokupnog UPDRS skora. Prosečna progresija UPDRS skora u ispitanoj populaciji tokom pet godina praćenja kada je u pitanju celokupan skor je 25,66 poena, odnosno kada govorimo o motornom delu skora 14,60 poena. Osvrtom na više studija uključujući i placebo kontrolisane studije u vidu longitudinalnog praćenja motornih simptoma sa trajanjem bolesti, primenom UPDRS i to posebno motornog dela (III deo) ovog skora tokom perioda od 6 do 12 meseci ukazano je na progresiju motornih manifestacija PB za 8 do 10 poena kada je u pitanju ukupni UPDRS skor i 5 do 6 poena kada je u pitanju motorni deo ovog skora [290, 340, 341]. Ovakva promena skora smatra se klinički značajnom u pogledu nastanka funkcionalne onesposobljenosti u ranim stadijumima PB. Koristeći studije preseka više skorašnjih istraživanja sa ukuljučenih 653 pacijenata sa PB ukazuje da je minimalno, klinički značajno povećanje UPDRS skora od 2.3 do 2.7 kada je u pitanju motorni deo i 4.1 do 4.5 kada je u pitanju ukupni UPDRS skor [12, 290]. Rezultati našeg praćenja upravo su u skladu sa rezultatima studija preseka i ukazuju da je u ispitanoj kohorti nastao klinički značajan porast UPDRS skora koji je za posledicu imao različit stepen funkcionalne onesposobljenosti odnosno pogoršanja kvaliteta života pacijenata sa PB. Uz stariju životnu dob, teži nivo kognitivnog deficita, izraženije nemotorne simptome bolesti i anksioznost kao prediktore nastanka teže motorne onesposobljenosti pacijenata praćene kohorte.

Longitudinalnim praćenjem kardinalnih motornih simptoma bolesti, Luis i saradnici [290], kod 237 pacijenata sa PB u godišnjim intervalima tokom 8 godina koristeći motorni deo UPDRS skale ukazuju na godišnji porast ukupnog UPDRS skora od 1,5% i više nego duplo kada su u pitanju pacijenti koji su u ovom vremenskom

periodu praćenja umrli (3,6%). Kada govorimo o svakom pojedinačnom motornom simptomu onda je ta progresija na godišnjem nivou slična kada su u pitanju bradikineza, rigor i poremećaj hoda i iznosila je 2,0-3,1% dok je kada je u pitanju tremor ostala bez veće progresije [290].

Ovakva istraživanja su i kasnije potvrđena DATATOP studijom [59]; a novija istraživanja od strane Schupbach i saradnika sa praćenjem progresije motornih simptoma u de novo pacijenata sa PB bez terapije tokom godinu dana sa kontrolom na početku praćenja, kontrolom na 6 i 12 meseci i primenom motornog dela UPDRS skale je ukazalo na bržu progresiju rigora u odnosu na bradi/ akinezu i tremor [81, 290].

Neuroimidžing i patološko objašnjenje za ovakva dešavanja ukazuju da kod pacijenta sa tremor dominantnom formom PB postoji značajnija očuvanost nigrostrijatnih puteva, dok je kod pacijenata sa akinetsko rigidnom formom i PIGD formom bolesti značajnije izražen gubitak neurona na nivou pars compacte supstante nigre. Primenom FP- CIT i SPECT praćenje regije bazalnih ganglija odnosno strijatuma ukazuje na značajan stepen očuvanosti (preuzimanja obeleživača) kod pacijenata sa tremor dominantnom formom u odnosu na akinetsko rigidnu formu PB, i da je ta korelacija evidentna kada su u pitanju kardinalni motorni simptomi PB a pre svega kada govorimo o bradikinezi i rigoru. Brojne skorašnje studije ukazuju na značajnu kliničku korelaciju kada govorimo o bradikinezi i rigor, dok to nije slučaj kada je u pitanju tremor u miru [241, 259, 260, 290].

Nije iznenađujuće da je samo u malom broju pacijenata sa PB prisutan karakterističan trijas simptoma bolesti- tremor, bradikineza i rigor; dok oko 25% pacijenata nikada tokom trajanja bolesti ne razvije tremor u miru a oko 50% ima tremor u miru kao dominantnu karakteristiku bolesti [263]. Značajno je teže utvrditi stvarnu zastupljenost druga dva kardinalna motorna simptoma PB koja se u literaturi najčešće razmatraju istovremeno. Smatra se da je bradikineza prisutna u najvećem procentu slučajeva i predstavlja najznačajniji klinički kriterijum za postavljanje dijagnoze PB prema UK Brain Bank criteria; pogoršava se sa trajanjem bolesti i sa trajanjem bolesti predstavlja u suštini najznačajniju kliničku manifestaciju PB koja onesposobljava pacijenta [340, 341].

Shodno predhodno navedenom u našoj kohorti kada govorimo o kardinalnim motornim simptomima svi pacijenti, kako na početku a naročito tokom petogodišnjeg praćenja, su imali rigor, dok kada je u pitanju bradikineza na početku praćenja istu nije imalo svega dva pacijenta ali nakon pet godina praćenja više nije bilo pacijenata koji nisu imali ovaj prema mnogim autorima najkardinalniji znak PB. Bez tremora je na početku praćenja bilo 44 pacijenta (12,22% ukupne praćene populacije), dok je nakon petogodišnjeg praćenja broj pacijenata bez tremora bio 69 odnosno 31,1%. U skladu sa saznanjima da $\frac{1}{4}$ pacijenata tokom trajanja bolesti uopšte ne razvije kliničku sliku sa prisutnim tremorom, u našoj kohorti je to bio slučaj kod 21 pacijenta (koji nisu imali tremor na početku ali ni nakon pet godina daljeg trajanja bolesti). Osim toga imajući u vidu i činjenicu da tokom trajanja bolesti može doći do redukovanja ili potpunog gubitka ispoljavanja tremora, u našoj grupi pacijenata je to bio slučaj kod 37 njih.

Praćenjem progresije u ispitanoj populaciji prema HiY stadijumu PB utvrđeno je da nakon pet godina u ispitanoj kohorti samo je jedan pacijent ostao u prvom HiY stadijumu što je i očekivano, dok je na početku ispitivanja 19,16% kohorte bilo u ovom stadijumu bolesti. Praćenjem upravo ovog dela populacije pacijenata možemo videti da je progresija u petogodišnjem periodu bila takva da je više od polovine pacijenata (52,17%) razvilo kliničku sliku bolesti koji pripada HiY stadijuma 2, a da je značajan deo od 21,74% pacijenata u ovom periodu prema težini kliničkog ispoljavanja bolesti pripadalo HiY stadijumu 3. S druge strane u ovom vremenskom periodu pacijenti koji su na početku praćenja prema težini kliničkih manifestacija PB pripadali HiY stadijumu 2 su u značajnom broju, 36,26% njih ostali i dalje u ovom stadijumu bolesti, a da je kod ipak manjeg dela ovih pacijenata progresija bila takva da su pripadali trećem (22,81%), četvrtom (11,11%) odnosno petom (2,92%) HiY stadijumu PB. Ono što takođe treba imati u vidu je i značajan broj pacijenata kod kojih je došlo do smrtnog ishoda, 35 pacijenata je umrlo (20,47%). Imajući u vidu ovakvu progresiju nakon pet godina je broj pacijenata u HiY stadijumima koji podrazumevaju blagu PB (HiY stadijum1 i 2) četiri puta manji nego na početku praćenja. Ovako dobijeni rezultati u skladu su sa većinom do sada objavljenih praćenja pacijenata sa PB, odnosno sa time da je više studija koje su ukazale da progresija motornih simptoma PB nije linearna tokom trajanja same bolesti. Progresija je značajno brža u početnim stadijumima bolesti (HiY stadijumima 1-2) i da sa trajanjem bolesti postaje sporija (HiY stadijumi 3-5).

Objašnjenja za to su propadanje neurona nigralno, a da je eksponencijalni pad i najviše izražen u prvih 5 godina PB i smatra se da dostiže maksimum nakon 10 godina trajanja PB. Još su Hoehnova i Yahr ustanovili da je 37,1% njihovih pacijenata, koji su bolovali kraće od 5 godina, došlo do trećeg stadijuma PB. Taj procenat je u narednom periodu od 5-9 godina iznosio 63%. Ali je takođe u grupi pacijenata sa trajanjem bolesti od 10 i više godina 33,9% još uvek bilo u prvom i drugom stadijumu PB [146]. I kasnija istraživanja konstatuju da je najveće napredovanje bolesti u prvih 9 godina, a da se nakon jednostranog početka PB obostrani simptomi javljaju u proseku posle 2,9 godina. U ranijim istraživanjima, Fearnley i kolege, praćenja strukturnih promena na nivou substantia nigre u 20 pacijenata sa različitom dužinom trajanja bolesti i 36 kontrola i takođe ukazuju na eksponencijalni gubitak pigmentovanih neurona, sa gubitkom od 45% neurona tokom prve dekade trajanja bolesti za razliku od kontrolne grupe u kojoj je utvrđen linearni pad pigmentovanih neurona od 4,7% u ispitivanoj deceniji sa starenjem na nivou pars compacta substantia nigra. Ovakva istraživanja su i kasnije potvrđena u smislu ne linearnog propadanja i progresije PB koje su koristile neuroimidžing. U studiji sa uključenih 31 pacijentom sa PB sa različitom dužinom trajanja bolesti i težinom kliničke slike primenom PET imidžinga (strijatalna fluoridopa F 18) follow-up 64.5 ± 22.6 meseca razmaka takođe je ukazala da neurodegenerativni process u PB ima negativan eksponencijalni pravac i da postaje sporiji sa dužinom trajanja PB [241, 263-265, 290, 339-341]. Kada je naša kohorta u pitanju 11,26% ukupne ispitanе populacije pacijenata bio u trećeme HIY stadijumu PB a da je trajanje bolesti bilo do 10 godina, odnosno 5,40% njih je bilo u četvrtom HIY stadijumu bolesti. Ali s druge strane nakon petogodišnjeg praćenja je 25,22% kohorte bilo još uvek u prvo odnosno drugom HIY stadijumu PB odnosno još uvek se može govoriti o blagoj formi a da je trajanje bolesti bilo 10 i više godina.

Praćenje nemotornih simptoma u našoj kohorti tokom pet godina ukazuje na povećanu zastupljenost ovih simptoma sa trajanjem bolesti i njihov sve veći značaj i negativni uticaj na funkcionalnost pacijenata i stepen njihove onesposobljenosti. Ovako dobijeni rezultati su u skladu sa većinom do sada objavljenih praćenja pacijenata sa PB, pri čemu nemotorne manifestacije u uznapredovaloј PB ne moraju da dominiraju kliničkom slikom ali zajedno sa motornim simptomima i motornim komplikacijama bolesti u značajnoj meri dovode do onesposobljenosti i uzrokuju potrebu za stalnom

negom i pomoći pacijentu. Upoređujući činioce koji u ovoj fazi bolesti u najvećoj meri onesposobljavaju pacijenta, u gotovo 30% pacijenata su to upravo nemotorne manifestacije PB. Pri čemu su izvesna istraživanja čak ukazala i da težina motornih komplikacija u kasnijim fazama bolesti se smanjuje a da značaj i zastupljenost nemotornih simptoma dobija sa trajanjem PB sve veći značaj. Skorašnja studija koja je primenila upitnik za nemotorne simptome PB (NMSQuest) je ukazala na postojanje čak više od 30 različitih nemotornih simptoma u pacijenata sa PB bez obzira na dužinu trajanja bolesti kao i težinu kliničke slike iste pri čemu brojne simptome pacijenti do tada nisu referisali i istovremeno ukazali na značajnu korelaciju između nemotornih simptoma bolesti i kvaliteta života pacijenata sa PB [81]. PRIAMO studija je još jednom potvrdila značaj nemotornih simptoma u PB: zamor u 58%, anksioznost u 56%, bolovi (u nogama) u 38%, nesаница u 37%, urgencija mokrenja i nokturija u 35% i hipersalivacija u 31% slučajeva pacijenata sa PB [15]. Epidemilogija nemotornih simptoma PB, multicentrična observaciona studija preseka, sa uključenih 545 pacijenata koji su popunjavali NMS skrining upitnik u svim stadijumima PB, najveći broj pacijenata je bio HiY 2 i 3 stadijum-70,7%, dok je 8,8% pacijenata bilo u 4 i 5 HiY stadijumu PB. Studija je ukazala da prevalence nemotornih simptoma PB raste sa dužinom trajanja bolesti i težinom kliničkog ispoljavanja iste a prema HiY definisanju stadijuma bolesti, u slučaju početka bolesti posle 50 godine života sa naglaskom da u studiju nisu uključivani pacijenti sa dijagnostikovanom demencijom. Po učestalosti najčešći problemi su bili vezani za mokrenje, a potom poremećaji raspoloženja u vidu depresije i anksioznosti, pa apatija, i poremećaj pažnje i pamćenja. Na poslednjem mestu po učestalosti su halucinacije i sumanute ideje [81]. Slični rezultati dobijeni su i kada je u pitanju druga studija Chaudhuri i saradnika [47] multicentrična studija preseka sa uključenih 242 pacijenta sa PB sa prosečnim trajanjem bolesti od 6,4 godine a sa utvrđenom statistički značajnom korelacijom između učestalosti i težine kliničke ispoljenosti nemotornih simptoma bolesti i težine kliničke slike PB prema HiY definisanim stadijumima bolesti, i u korelaciji sa težinom prisutnih motornih komplikacija bolesti. Naime utvrđeno je da mnogo pacijenata sa prisutnim lekovima izazvanim motornim fluktuacijama bolesti imaju nemotorne simptome bolesti. U studiji sa uključenih 50 pacijenata sa verifikovanim motornim fluktuacijama utvrđeno je prisustvo bar jednog nemotornog simptoma PB kod svih pacijenata i to sa sledećom

učestalosti anksioznost (66%), znojenje (64%), kognitivni problemi (58%), zamor (56%), i akatizije (54%) [81].

Skorašnja studija sa uključenih 462 pacijenta sa PB ukazuje da kako motorni tako i nemotorni simptomi PB sa podjednakim značajem imaju uticaj na zdravstveni status pacijenta. Motorni simptomi, depresija, anksioznost, kognitivni problem i drugi nemotorni simptomi PB su top 5 najzastupljenijih žalbi pacijenata sa PB. Simptomi na koje se najviše žale pacijenti obično nisu oni koji su najuočljiviji od strane kliničara (doživljaj pacijenta i kliničara se razlikuju). U istraživanju Politisa i saradnika u koje je bilo uključeno 265 pacijenata sa PB sa zahtevom da se imenuju i rangiraju po tri najizraženija simptoma u predhodnih 6 meseci. Pacijenti su prema dužini trajanja bolesti podeljeni u dve grupe: rana faza sa trajanje do 6 godina i druga kod kojih je bolest trajala duže od 6 godina uznapredovala PB. U prvoj grupi visoko rangirani su bili motorni simptomi bolesti- sporost, tremor i ukočenost, a potom slede bolovi, gubitak oseta mirisa i ukusa i raspoloženje. U grupi sa uznapredovalom PB fluktuacija u odgovoru na primenjenu terapiju, raspoloženje, hipersalivacija kao najizraženije žalbe a potom slede problemi sa spavanjem, tremor i bolovi. Sve to ukazuje da kardinalni motorni simptomi predstavljaju češću žalbu kod pacijenata u ranim stadijumima trajanja PB. Wearing-off i fluktuacije u odgovoru na primenjenu terapiju su najznačajnije žalbe u grupi pacijenata sa uznapredovalom PB. Wearing-off fenomeni se referišu od strane pacijenata i ranije nego što bi se to očekivalo prema težini ispoljenih kardinalnih motornih simptoma PB. Sa trajanjem PB nemotorni simptomi bolesti postaju značajniji za svakodnevni život i funkcionisanje pacijenata [260, 263- 265].

Kada govorimo o nemotornim simptomima PB kao i u gotovo svim dosadašnjim istraživanjima, i našim praćenjem je utvrđeno da kada govorimo o najčešćim poremećajima raspoloženja u pacijenata sa PB to su svakako apatija i depresija [195]. I rezultati našeg praćenja ukazuju da su primenom Marinove Skale Apatije i Hamiltonove Skale Depresivnosti u približnim procentima kao najčešći poremećaji raspoloženja zastupljeni apatija (35,58%) i depresija (33,33%) pri čemu je prevalenca u odnosu na početak praćenja statistički značajno manja kada je u pitanju apatija (što se delom može povezati i sa činjenicom da je sa napredovanjem PB i težim ispoljavanjem motornih simptoma bolesti primena dopaminskih agonista u terapiji zastupljenija uz njihov

pozitivan efekat na ispoljavanje apatije), dok je prevalenca depresije nešto manja nego na početku praćenja ali bez statističke značajnosti.

Prateći dosadašnja istraživanja kada je apatija u pitanju procenat je približno isti kao i u većini sličnih praćenja. Tako da Aarsland i saradnici [7] u istraživanju koje je uključilo 175 pacijenata sa PB i primenom Neuropsihijatrijskog Upitnika sa praćenjem tokom 22 meseca, zastupljenost apatije je iznosila 27% i uz zaključak da značajan deo pacijenata sa PB u nekom stadijumu bolesti razvija kliničku sliku apatije. U jednoj od skorašnjih studija Pedersena i saradnika [256] sa uključenih 232 pacijenta sa PB korišćenjem dela UPDRS skora (I deo) ukazuju na prevalencu apatije od 35%, dok sličnu učestalost navodi i Sockel sa saradnicima primenom LARS skale.

U grupi nedementnih pacijenata sa PB sa periodom praćenja od 18 meseci, pacijenti kod kojih je utvrđeno postojanje apatije su ranije razvili demenciju u odnosu na one koji je nisu imali na početku praćenja što bi moglo ukazati da je apatija udružena sa značajno progresivnijom i težom kliničkom slikom PB. U uzorku od 99 nedementnih pacijenata sa PB i dijagnostikovanom apatijom pokazana je signifikantna udruženost sa većim stepenom onesposobljenosti (invalidnosti) i značajno lošijim postignućima kada su u pitanju aktivnosti dnevnog života. Komorbiditet apatije sa drugim psihičkim poremećajima je značajan, te na osnovu najvećeg broja praćenja najveći je sa anksioznošću a naročito sa depresijom što se može objasniti deficitom serotonina koji je zajednički za oba poremećaja raspoloženja, ali sa druge strane se postavlja pitanje problema razlikovanja apatije od depresije imajući u vidu raspoložive skale ali i činjenicu da je ranije apatija smatra početnim simptomom depresije kao i anhedonija, a štaviše znatan broj novijih studija ukazuju na značajnu diskrepancu između apatije i depresije [81].

Primenom Neuropsihijatrijskog Upitnika u našoj kohorti 29,73% pacijenata je imalo apatiju tokom petogodišnjeg praćenja, pri čemu je u ovoj grupi pacijenata najveće deo njih ispoljavao simptomatologiju apatije i na početku ispitivanja (77,75%) a značajno manji deo pacijenata je razvio apatiju sa trajanjem bolesti i tokom praćenja a da je na početku nije imao (22,25%). Pedersen i saradnici [256] u populacionoj studiji praćenja 79 pacijenata sa PB tokom 4 godine i primenom Neuropsihijatrijskog Upitnika ukazuju da je na početku praćenja prevalenca apatije iznosila 14%, a da je nakon ovog

perioda praćenja pacijenti koji su apatiju imali na početku istu su ispoljavali tokom čitavog praćenja ali i da gotovo 50% pacijenata koji nisu bili apatični na početku praćenja kasnije je razvilo kliničke simptome apatije.

Ono što je svakako značajno pitanje jeste komorbiditet apatije i depresije odnosno potreba za jasnim razgraničenjem kliničkih manifestacija ova dva poremećaja raspoloženja u pacijenata sa PB. Veliki deo dosadašnjih studija ukazuje na značajan komorbiditet apatije sa drugim poremećajima raspoloženja i ponašanja a posebno kada je u pitanju depresija i demencija.

U našoj ispitanoj populaciji pacijenata sa PB a primenom Marinove Skale Apatije, Hamiltonove Skale Anksioznosti i Hamiltonove Skale Depresivnosti apatija bez istovremenog ispoljavanja depresije prisutna je u svega 8,11% ukupnog broja pacijenata dok je procenat pacijenata sa komorbiditetom apatije i depresije značajno veći i iznosi 27,48%, a i depresivnih pacijenata bez kliničkih manifestacija apatije takođe je bilo u manjem procentu koji je iznosio 7,66%. Takav odnos je zadržan i primenom Neuropsihijatrijskog Upitnika kojim je utvrđeno da svega 4,95% pacijenata ispoljava samo apatiju a da 24,77% njih uz apatiju ima i depresiju. U grupi pacijenata sa apatijom udeo onih koji imaju samo apatiju iznosi 22,78% a pacijenata sa istovremenom apatijom i depresijom čak 77,22%. Ovakvi rezultati su u skladu sa brojnim praćenjima istovremenog ispoljavanja apatije i depresije u pacijenata sa PB i zaključak da je zastupljenost apatije značajno manja u odsustvu komorbiditeta sa depresijom. U jednoj od prvih ovakvih studija Starkstein i saradnici [316] u grupi od 50 pacijenata utvrđuju prevalencu apatije od 42% a da je 2/3 ovih pacijenata istovremeno uz apatiju ispoljavalo i depresivnu simptomatologiju. U skorašnjoj studiji takođe Starksteina i saradnika [317] sa ispitivanjem 164 pacijenta sa PB i primenom AS utvrđeno je da 32% ovih pacijenata ima apatiju pri čemu svega 13% njih ima ispoljenu samo apatiju bez kliničkih manifestacija depresije.

Demencija je drugi relevantni klinički korelat sa apatijom u pacijenata sa PB te tako Butterfield sa saradnicima prateći 68 pacijenata sa PB i primenom AES skale i kognitivnih testova procenjuje značajnu korelaciju i udruženost apatije (kod pacijenata bez klinički verifikovane depresije) sa egzekutivnom disfunkcijom i retrogradnom amnezijom [81]. U praćenoj kohorti u delu pacijenata sa apatijom (bez obzira na

prisustvo odnosno odsustvo depresije) utvrđeno je da čak 67,22% ovih pacijenata ima određeni nivo kognitivnog deficita i to 40,51% pacijenata uz apatiju ima nivo kognitivnog deficita u vidu Blagog kognitivnog pormećaja, dok 36,71% ima demenciju s time da praktično kod ½ pacijenata koji imaju demenciju se radi o blagoj demenciji; i da prema tome apatiju bez korelacije sa kognitivnim osiromašenjem odnosno demencijom ima 22,78% apatičnih pacijenata. Starkstein i saradnici u svojim istraživanjima ukazuje na prisustvo apatije u 47% pacijenata sa demencijom i 23% pacijenata sa PB koji nemaju demenciju [316]. Slično zaključuje i Dujardin sa saradnicima u čijim istraživanjima taj odnos je 56% pacijenata sa apatijom i demencijom i 9% sa apatijom ali bez demencije [79,80].

Tokom praćenja zastupljenost depresije u ispitanjoj populaciji je bila bez veće promene sa smanjenjem prevalencije iste u petogodišnjem periodu praćenja ali bez statističke značajnosti u razlici i kada je u pitanju minor i major depresija pri čemu je težina kliničkog ispoljavanja depresije nakon pet godina praćenja značajno izraženija. Iako se raspon prevalencije depresije u pacijenata sa PB prema brojnim različito formulisanim praćenjima kreće u širokom opsegu od svega 2,7% pa sve do 90% ipak najveći deo skorašnjih sistematskih prikaza ukazuje na zastupljenost u proseku od oko 40% pri čemu je prevalenca 17% kada je u pitanju major i 22% kada je u pitanju minor depresija [284]. Naša istraživanja ukazuju na približno prosečnu zastupljenost depresije od 33,33% od čega je statistički značajno veća zastupljenost minor (25,22% ukupne populacije pacijenata sa PB) u odnosu na major depresiju (8,11% praćene populacije pacijenata sa PB). Primenom Neuropsihijatrijskog upitnika zastupljenost depresije u ispitanjoj populaciji pacijenata sa PB je 95 pacijenata (42,79%) pri čemu samo depresiju bez komorbiditeta sa apatijom ima 40 pacijenata (18,02%), a komorbiditet apatije i depresije prisutan je kod 55 pacijenata (24,77%) celokupne kohorte, odnosno u grupi od 95 depresivnih pacijenata sa PB deo od 57,9% pored depresije ima istovremeno i apatiju. Na osnovu Geriatric Depression Scale (GDS) cut-off skora, Holroyd i saradnici iznose podatak da je 15% depresivnih pacijenata u 100 pacijenata sa PB; Riedel i saradnici ukazuju na procenat od 25% depresivnih pacijenata u ispitanjoj populaciji od 1449 pacijenata sa PB primenom Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); dok Starkstein i saradnici navode u ispitanjoj populaciji od 173 njih sa PB zastupljenost u 30% major depresije, 20% distimije i 10% minor depresije. Ipak najveći

broj studija ukazuje na 17% i 21% zastupljenosti kada je u pitanju major i minor depresija [18, 225, 226, 284].

Depresija u značajnom procentu ostaje ne tretirana u pacijenata sa PB, tako da među 34% pacijenata sa PB i ispunjenim kriterijumima sa postavljanje dijagnoze depresije oko 2/3 njih ostaje bez terapije za lečenje depresije. U tom kontekstu Parkinson Study Group je ispitivala populaciju od 27 410 pacijenata sa PB od kojih je 26% u terapiji imalo antidepresiv i to 51% njih blokator preuzimanja serotonina (SSRI), 41% triciklične antidepresive (TCA) i 8% drugu vrstu antidepresiva [255]. Primena antidepresiva u praćenju kohorti je približna većini dosadašnjih istraživanja, tako da je na početku praćenja 29,05% pacijenata sa PB i depresijom u terapiji imao antidepresiv, dok je nakon pet godina taj broj veći i iznosi 41,56% pacijenata sa PB koji istovremeno ispoljavaju depresiju. To svakako nije zanemarljiva razlika ali još uvek ukazuje na potrebu stalnog razmišljanja i praćenja svih oblika poremećaja raspoloženja i ponašanja u pacijenata sa PB pri čemu svakako treba imati u vidu i činjenicu da je kako na početku tako i nakon petogodišnjeg praćenja ipak značajan deo pacijenata u terapiji nije imao antidepresiv.

Anksioznost je nemotorni simptom u PB koji je dugi niz godina zanemaran a čija se zastupljenost ali i značaj uticaja na kvalitet života pacijenata sa PB poslednjih godina shvata i uz sve veću pažnju usmerenu na ovaj poremećaj uz objavljene epidemiološke studije praćenja učestalosti i vrste anksioznog poremećaja kod pacijenata sa PB sa u najvećem broju istraživanja ukazanom prevalencom od 40% [186, 191] koja je kada se radi o našoj populaciji pacijenata niža na osnovu primene Hamiltonove skale anksioznosti i iznosi 16,66%, dok je međutim primenom Neuropsihijatrijskog Upitnika ta zastupljenost ipak značajno veća i anksioznost je prisutna kod 163 pacijenta (73,3%); dok se nakon pet godina praćenja u našoj kohorti radilo o značajno težem kliničkom ispoljavanju anksioznosti. U skorašnjim studijama sa ispitivanjem 79 pacijenata sa PB 25% pacijenata je ispunjavalo DSM-IV dijagnostičke kriterijume za prisustvo anksioznog poremećaja i to 8% panični poremećaj, 13% socijalna fobija, 3% generalizovana anksioznost, a uz signifikantnu korelaciju ispoljene anksioznosti i motornih komplikacija PB, starije životne dobi, lošeg kvaliteta života [81]. U još skorijoj jednogodišnjoj multicentričnoj studiji preseka Leentjensa i saradnika [191]

uključeno je 342 pacijenata sa PB i sa primenom više različitih skala anksioznosti utvrđeno je da 34% pacijenata ispunjava DSM-IV kriterijume za postojanje makar jednog oblika anksioznog ispoljavanja, a 12% ispunjava kriterijume za dijagnostikovanje dva ili više oblika anksioznog ispoljavanja. Najzastupljenija je generalizovana anksioznost, a potom su tu agorafobija i socijalna fobija. Dok je primenom regresione analize utvrđena značajna korelacija ispoljene anksioznosti i ženskog pola pacijenata, prisutnih motornih fluktuacija, kao i pozitivna anamneza prisustva anksioznosti tokom života pre postavljanja dijagnoze PB. Međutim najveći broj autora se i danas slaže na ograničenost u proceni na osnovu za sada raspoloživih i primenjivanih skala za procenu anksioznosti [191].

Zastupljenost poremećaja spavanja u praćenoj kohorti je u skladu sa najvećim brojem dosadašnjih praćenja i kako na početku tako i nakon petogodišnjeg praćenja više od polovine pacijenata ima bar jedan poremećaj spavanja, a takođe u skladu sa većinom dosadašnjih istraživanja to su poremećaji u vidu teškoće prilikom usnivanja, fragmentisano spavanje odnosno REM poremećaj spavanja. Poremećaji spavanja u PB su brojni i podrazumevaju nesanicu i fragmentisano spavanje; REM poremećaj spavanja (prisutan u 46-58% pacijenata) i češće je udružen sa ortostatizmom i akinetsko rigidnom formom PB, a takođe predstavlja i prediktor za raniji razvoj kognitivnog deficita i demencije nego u pacijenata sa PB bez REM poremećaja spavanja, sindrom nemirnih nogu (Restless legs sindrom, u 8-10% pacijenata), ekscesivnu dnevnu pospanost, sleep apneju, pri čemu svi ovi poremećaji imaju značajno negativan efekat na kvalitet života sa efektom ekscesivne dnevne pospanosti i ataka sna na kogniciju, motorno funkcionisanje, povećavajući mogućnost povređivanja i uopšte remeteći obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti [46, 49, 204, 240, 244]. Nesanica je i inače poremećaj spavanja zastupljen u starijoj populaciji i u studiji ispitivane populacije starije od 65 godina 9000 zdravih pojedinaca ukazuje se na zastupljenost u 42% teškoća prilikom usnivanja i održavanja sna, a sa petogodišnjim praćenjem istih i povećanjem incidence ovog poremećaja za oko 5%. U studiji sa 231 pacijentom sa PB teškoće prilikom usnivanja imalo je 23-30%, a smetnje u vidu čestih buđenja 23-43% pacijenata, i bez značajne promene je nakon osmogodišnjeg perioda praćenja [81]. Faktori udrženi sa poremećajima spavanja pre svega nesanicom i fragmentisanim spavanjem su poremećaj

raspoloženja najčešće u vidu depresije, dužina trajanja PB, ženski pol, živi snovi, noćna akineza, nokturija [19, 120, 204, 253, 259, 260].

Kognitivni deficit se kod pacijenata sa PB zapaža u značajnom procentu i u ranim stadijumima bolesti, sa velikim interesovanjem i nastojanjem definisanja termina Parkinsonova Bolest- Blag Kognitivni Poremećaj kao analog Blagom Kognitivnom poremećaju koji bi mogao biti prekursor Alchajmerove bolesti. Jedna od skorijih velikih multicentričnih studija sa uključenih 1341 pacijenata sa PB ukazuje na prevalencu BKP od 25,8% [1, 2, 9, 81]. U našoj kohorti Blag kognitivni poremećaj verifikovan je kod 57 pacijenata (25,67%) što je u skladu sa rezultatima najvećeg broja do sada ipak malog broja objavljenih istraživanja. Kada govorimo o kliničkom profilu ovakvog kognitivnog deficita a shodno postojećim praćenjima u približno istom odnosu je zastupljenost amnestičkog oblika BKP sa narušenošću više domena kod 27 pacijenata (47,37%) odnosno egzekutivnog oblika BKP sa narušenošću više domena kod 28 pacijenata (49,12%). Blag Kognitivni poremećaj je svakako faktor rizika za kasniji razvoj demencije kod pacijenata sa PB, ali zbog još uvek skoro definisanog koncepta PB- BKP malo je longitudinalnih studija praćenja progresije BKP odnosno pojedinih tipova ovog poremećaja i razvoj demencije kod pacijenata sa PB. U jednoj od malobrojnih, skorijih studija praćenja progresije BKP, sa uključenih 59 pacijenata sa PB koji su praćeni i kontrolisani u naredne četiri godine utvrđeno je da pacijenti sa neamnestičkim BKP sa narušenošću jednog domena i neamnestičkim BKP sa narušenošću više domena češće razvijaju demenciju u odnosu na one sa amnestičkim oblikom BKP [164]. Kada je naša kohorta u pitanju kod pacijenata sa razvijenom demencijom kod njih 16 je na početku praćenja postojao BKP i to kod devetoro je u pitanju amnestički oblik sa narušenošću više domena, kod petoro egzekutivni sa narušenošću više domena i kod dvoje egzekutivni sa narušenošću jednog domena. Međutim i dalje je mali broj praćenja kada je u pitanju BKP (dijagnostikovano uobičajeno kod ¼ do 1/3 pacijenata sa PB), uz saglasnost o postojanju heterogenosti u njegovom ispoljavanju i daljoj potrebi utvrđivanja njegovog značaja na ponašanje i svakodnevno funkcionisanje pacijenata sa PB, kao i potrebi za utvrđivanje značaja kao prediktora kasnijeg razvoja demencije.

Očekivana progresija kognitivnog deficita sa trajanjem PB je prisutna i u našoj populaciji pacijenata tako da je tokom petogodišnjeg praćenja kognitivno očuvano 120

pacijenata (54,05%) u odnosu na početak ispitivanja kada je taj broj bio 261 pacijent (72,50%). Primenom Kliničke skale za procenu demencije u našoj kohorti prevalenca Blagog Kognitivnog Poremećaja iznosi 25,68% što je u skladu sa najvećim brojem dosadašnjih pretpostavki i istraživanja, dok kada govorimo o demenciji u našoj grupi pacijenata sa PB taj broj je 45 pacijenata (20,26%) tako da je ovakav rezultat u skladu sa dosadašnjim praćenjima jer najveći deo skorašnjih sistematskih praćenja i prikaza ukazuje da 24-31% pacijenata sa PB ima demenciju [81, 164]. U petogodišnjem periodu praćenja broj pacijenata sa demencijom je veći u odnosu na početak ali bez statistički značajne razlike odnosno kada govorimo o blagoj i umereno izraženoj demenciji nema statistički značajne razlike iako je broj pacijenata veći ali kada govorimo o broju pacijenata sa teškom demencijom u tom slučaju je nakon pet godina broj statistički značajno veći. U jednoj od longitudinalnih studija sprovedenoj u Norveškoj ukazano je na kumulativnu prevalencu demencije od 78% nakon osam godina praćenja [3], a u skladu sa tim na osnovu više longitudinalnih studija praćenja zaključeno je da otprilike 10% pacijenata sa PB na godišnjem nivou razvije demenciju [1, 2].

Kada govorimo o faktorima rizika za razvoj demencije kod pacijenata sa PB u praćenoj kohorti je više pacijenata muškog pola sa demencijom (27 muškaraca i 18 žena) što je u skladu sa većinom dosadašnjih praćenja, starija životna dob i u našoj kohorti prosečna starost pacijenata sa demencijom je $70,87 \pm 8,26$ kao i duže trajanje bolesti sa prosečnim trajanjem bolesti u praćenih pacijenata sa PBD od $12,22 \pm 4,04$ što je takođe u skladu sa dosadašnjim praćenjima pacijenata sa PBD. Ako se osvrnemo na pušenje cigareta za koje postoji pretpostavka, još uvek nedovoljno jasna jer postoje kontradiktorni rezultati dosadašnjih longitudinalnih praćenja, da ima protektivni efekat u našoj populaciji pacijenata sa demencijom rezultati su u skladu sa pretpostavkom o protektivnom efektu jer veći deo pacijenata sa PBD nije pušio cigarete (73,33% pacijenata sa PBD). Regresionom analizom utvrđeni prediktori kognitivnog deficita odnosno demencije su starija životna dob pacijenata, duže trajanje PB, niži nivo obrazovanja, teži stepen motorne onesposobljenosti i poremećaj raspoloženja u vidu apatije što je sve u skladu sa većinom dosadašnjih praćenja pacijenata sa PB.

Nalaz brojnih prikazanih psihijatrijskih simptoma u naših pacijenata sa PBD je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja i ukazuju na gotovo uvek prisutnu ovakvu

simptomatologiju u dementnih pacijenata sa PB. U jednoj od skorašnjih studija sa uključenih 537 pacijenata sa PBD, 89% bar jedan psihijatrijski simptom procenjen primenom Neuropsihijatrijskog upitnika (NPI), a čak 77% pacijenata je imalo dva ili više psihijatrijskih simptoma. Halucinacije su prisutne u 45-65% pacijenata sa PBD u odnosu na svega 10% pacijenata sa AB. Najčešće su u pitanju vizuelne halucinacije dvostruko češće u odnosu na auditivne i uglavnom su u pitanju kompleksne vizuelne halucinacije. Sumanute ideje, uglavnom paranoidne, prisutne u 25-30% pacijenata sa PBD. Anksioznost prisutna sa učestalošću od 30-50% i vrlo često udružena sa depresivnim ispoljavanjem; dok je apatija prisutna u 50% pacijenata sa PBD i u preko 70% slučajeva u značajno teškoj meri izražena. Iritabilnost i agresivnost nisu tako često zastupljene kada se radi o pacijentima sa PBD. Koristeći Evropsku skalu pospanosti (sleepiness) 57% od PBD, 50% DLB i 41% PB imaju ekscesivnu dnevnu pospanost u odnosu na 18% pacijenata sa AB i 10% kontrola. Takođe kvalitet sna je loš u ovim grupama pacijenata u odnosu na pacijente sa AB i zdrave kontrole [81].

Smrtnost u praćenju kliničkoj populaciji je veća nego zdravoj populaciji iste životne dobi i približno ista kao i u ostalim kohortama. Postoji iznenađujuće mali broj studija praćenja prirodnog toka PB, utvrđivanja stope smrtnosti koja je u većini istraživanja podrazumevala odnos prema zdravoj populaciji iste životne dobi, kao i definisanje faktora značajnih za prognozu bolesti i nastanak smrtnog ishoda. Pacijenti mlađe životne dobi imaju duže preživljavanje u odnosu na one starije, ali je relativni mortalitet u ovoj populaciji pacijenata veći. Naime pacijenti životne dobi između 25-54 godina imaju četiri puta veći rizik za smrtni ishod u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi, dok je taj rizik kod pacijenata životne dobi između 75-84 godine dva puta veći u odnosu na zdravu populaciju iste životne dobi [208, 341]. Kod pacijenata sa izraženim nemotornim manifestacijama bolesti i prisutnom demencijom dva do pet puta je veći rizik od smrtnog ishoda [208]. Kada govorimo o komorbiditetu PB sa cerebrovaskularnim bolestima rezultati su kontroverzni i dok jedan deo praćenja ukazuje na manju učestalost moždanog udara kod pacijenata sa PB, dotle drugi deo istraživanja ipak ukazuje na veću učestalost i nalaz lezija bele moždane mase i subkortikalnog cerebrovaskularnog oštećenja. U slučaju komorbiditeta sa kardiovaskularnim bolestima praktično sve studije ukazuju na povećan rizik ovih bolesti u starijih pacijenata sa PB- ishemijska bolest srca, angina pectoris, poremećaj srčanog

ritma. Jedna od skorašnjih studija u Americi ukazuje na veću incidencu srčanog zastoja kod pacijenata sa PB. Kada je u pitanju šećerna bolest opet jedan deo istraživanja ukazuje na veći rizika za razvoj kod pacijenata sa PB, ali jedna od skorašnjih studija ne potvrđuje porast rizika nastanka PB kod pacijenata sa dijabetesom, povišenim krvnim pritiskom i povišenim vrednostima holesterola. Dok su hiperurikemija i giht u ireverzibilnom odnosu u pogledu rizika za nastank PB [46].

U jednoj od skorašnjih studija praćenja uzroka smrti u pacijenata sa PB preko polovine ukupne praćenje populacije je za uzrok smrtnog ishoda imalo kardiovaskularne bolesti, malignitet odnosno cerebrovaskularni insult. Starija istraživanja smrtnosti u PB ukazuju na sledeći odnos uzroka smrti: pneumonia i bronchitis (44.1%), maligna bolest (11.6%), bolesti srca (4.1%), ishemijska bolest mozga (3.7%) i septicemija (3.3%). Dok kod skorijih kliničkih praćenja sprovedenih u Americi više od polovine slučajeva smrtnog ishoda nastaje kao posledica progresije PB (52,6%), a svi ostali uzorci zastupljeni su ipak značajno manje (kardiovaskularne bolesti- 12,3%, maligne bolesti- 8,5%, moždani udar- 6,6%, bubrežne bolesti- 4,3%, šećerna bolest- 0,9%, respiratorne bolesti- 1,9%, nepoznat uzrok- 6,6%) [46, 208, 341]. Rezultati našeg praćenja većinom je u saglasnosti sa skorašnjim praćenjima i sa progresijom PB kao osnovnim uzrokom smrti kod nešto više od ¼ umrlih (30 pacijenata), dok su ipak manjem a približnom procentu uzroci kardiovaskularne (16 pacijenata), cerebrovaskularne bolesti (12 pacijenata) i infekcija (18 pacijenata) i sa manjom zastupljenošću maligne bolesti (9 pacijenata).

6. ZAKLJUČCI

1. Utvrđena je očekivana progresija motornih simptoma bolesti, sa statistički značajnim povećanjem UPDRS skora (kako pojedinačnih (I deo- kognitivni status, raspoloženje i ponašanje bolesnika, II deo - ADL, III deo- stepen izraženosti motornih simptoma bolesti, IV deo- komplikacije antiparkinsone terapije), tako i celokupnog) tokom petogodišnjeg praćenja.

2. Tokom pet godina praćenja brža progresija bolesti bila je prisutna kod pacijenata u prvom HiY stadijumu PB koji su u ovom vremenskom periodu najvećim delom prema težini kliničkog ispoljavanja prešli u drugi HiY stadijum bolesti.

3. Postizanje "platoa" bolesti sa sporijom progresijom u HiY trećem, četvrtom i petom stadijumu PB.

4. Utvrđeni prediktivni faktori težeg stepena motorne onesposobljenosti (lošiji UPDRS III skor) su starost pacijenta, teži stepen kognitivnog osiromašenja, poremećaj raspoloženja u vidu apatije.

5. U toku praćenja postoji značajno povećanje zastupljenosti nemotornih simptoma bolesti u kliničkoj populaciji pacijenata sa PB.

6. Najčešći poremećaji raspoloženja u ispitanoj populaciji na početku praćenja kao i nakon pet godina praćenja su apatija, depresija i anksioznost.

7. Težina kliničkog ispoljavanja nakon pet godina praćenja je značajno izraženija kada su u pitanju sva tri najčešća poremećaja raspoloženja: apatija, depresija i anksioznost.

8. Prevalenca apatije je nakon petogodišnjeg praćenja statistički značajno manja u odnosu na početak, dok je približno ista odnosno bez statistički značajne razlike kada govorimo o anksioznosti i depresiji.

9. Utvrđena je očekivana progresija kognitivnog deficita u ispitanjoj populaciji pacijenata sa povećanjem prevalencje demencije nakon pet godina praćenja i naročito povećanjem broja pacijenata sa teškom demencijom.

10. Utvrđeni faktori predikcije za nastanak kognitivnog deficita u praćenjoj kohorti su starija životna dob, niži nivo obrazovanja, prisustvo poremećaja raspoloženja u vidu apatije, lošiji UPDRS (III) motorni skor odnosno teži stepen motorne onesposobljenosti.

11. Stopa smrtnosti u ispitanjoj populaciji pacijenata je veća u odnosu na zdravu populaciju.

12. Najvažniji prediktori smrtnog ishoda u praćenjoj kohorti su starija životna dob, lošiji motorni skor koji ukazuje na teži stepen motorne onesposobljenosti, fenotip bolesti odnosno netremorska forma PB.

7. LITERATURA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-736.
2. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1255-1263.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8- year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387- 392.
4. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
5. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, For the Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009; 72: 1121- 1126.
6. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:184-191.
7. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol Neurosug Psychiatry* 1999; 67: 492- 496.
8. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595-601.
9. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, et al. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538-542.

10. Agosta F, Canu E, Stefanova E, Sarro L, Tomic A, Spica V, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp* 2014 May; 35(5): 1921-9.
11. Alves G, Larsen J, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1123- 1130.
12. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in parkinson's disease: a population- based study. *Neurology* 2005; 65: 1436-41.
13. Amara BR, Yadav R, Janardhan Reddy YC, Pal PL. A clinical profile of patients with Parkinson's disease and psychosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17(2):187-92.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders., 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, 1994.
15. Antonini A, Colosimo C, Marconi R, et al. The PRIAMO study: background, methods and recruitment. *Neurol Sci* 2008; 29(2): 61-65.
16. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE et al. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59: 102-112.
17. Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 607-11.
18. 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, Quatralo 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 non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649.

19. Bassetti CL. Non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2011; 8: 92-108.
20. Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A, eds. *NONMEM User's Guides (1989-2006)*. Ellicott City, MD: Icon Development Solutions, 2006.
21. Berg D, Merz B, Reiners K, et al. Five- year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 383- 385.
22. Berger K, Breteler MM, Helmer C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurological diseases in the elderly research group. Neurology* 2000; 541(11 Suppl 5): S24-7.
23. Beyer MK, Herlofsom K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 7-11.
24. Bhidayasiri R. Truong DD. Motor complications in Parkinson's disease: clinical manifestations and management. *J Neurol Sci* 2008; 266: 204-15.
25. Biemans MA, Dekker J, van der Woude LH. The internal consistency and validity of the Self-Assessment Parkinson's disease disability scale. *Clin Rehabil* 2001; 15(2): 221-228.
26. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006 Feb; 253(2): 242-7.
27. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2004; 111: 1303-1315.
28. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: (Suppl 2): S3-S10.
29. Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J neurol Transm Suppl* 1995; 46: 15-31.

30. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042-51.
31. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003 Mar-Apr; 24(2): 197-211.
32. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-134.
33. Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 201-7.
34. Bronnick K, Emre M, Lane R, et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1064-1068.
35. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 803-809.
36. Brown R, MacCarthy B, Jahanshahi M, Marsden D. Accuracy of self-reported disability in patients with parkinson's disease. *Arc neurol* 1989; 46: 955-959.
37. Bruno D, David B, Christopher G, Dag A, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-2324.
38. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64:485-91.
39. Burn DJ: The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010; 20: 672- 678.

40. Burn DJ, Rowan BN, Allan LM, et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 585-9.
41. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson's disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008; 70: 1017-22.
42. Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2000; 22: S358-66.
43. Calne D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; II (Suppl D): S39-S40.
44. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, Evidente VG, Shill HA, Adler CH. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1272-1277.
45. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005; 20: 224-30.
46. Chaudhuri KR, Healy D, Schapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurology* 2006; 5: 235-45.
47. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916-23.
48. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson disease. Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901-11.
49. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The Nonmotor Symptom Complex of Parkinson's disease: A Comprehensive Assessment Is Essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275-283.
50. Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, et al. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2116-21.

51. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 2011;134: 1493-505.
52. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the minimal state examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-91. Copyright 1993, American Medical Association.
53. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 24-36.
54. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
55. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
56. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*.1997 May; 48 (5 Suppl 6): S10-6.
57. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 2006; 253: 33-7.
58. Dal Bello-Haas V, Klassen L, Sheppard MS, Metcalfe A. Psychometric properties of activity, self-efficacy, and quality of life measures in individuals with parkinson's disease. *Physiother Can* 2011; 63(1): 47-57.
59. Daniel Weintraub, MD, Paaul J. Moberg, PhD, John E. Duda, MD, Ira R. Katz, PhD, and Mathew B. Stern, MD. Effect of Psychiatric and Other Nonmotor symptoms on disability in Parkinson's Disease. *JAGS* 52: 784- 788; 2004. The American Geriatrics Society.
60. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1989; 46: 1052-60.

61. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003 Sep 11; 39(6): 889-909.
62. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-535.
63. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, et al. Prognosis of Parkinson's disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1265-9.
64. Del Tredici, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012 Apr 15; 27(5): 597-607.
65. Del Tredici K, Rub U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does Parkinson's disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413-426.
66. Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J. Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007; 22: 1528-1537.
67. De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MMB, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 1277-1281.
68. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1187-1190.
69. Diaz NL, Waters CH. Current strategies in the treatment of Parkinson's disease and a personalized approach to management. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1781-1789.
70. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-57.
71. Dierra- Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trima E, Ransmayr G, Oberaigner W, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20- year follow- up Study. *Mov. Disord* 2009; 24: 819- 25.

72. Dissanayaka NN, Sellbach A, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 15:7.
73. Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, Fuchs G, Hahne M, Kuhn W, Oechsner M, Jost W, Reichmann H, Schulz J. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2008; 255: 39-47.
74. Dorsey ER CR, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384-386.
75. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JSAM, Defebvre L, Leentjens AFG. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 656-660.
76. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J.Neurology* 1997; 244: 2-8.
77. Dubois B. Is PD-MCI a useful concept? *Mov Disord* 2007; 22(9): 1215-1216.
78. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-24.
79. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, Defebvre L. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 778-784.
80. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2391-2397.
81. Ebmeier KP, O'Brien JT, Taylor J-P (eds). *Psychiatry of Parkinson's Disease*. *Adv Biol Psychiatry*. Basel, Karger, 2012, vol 27, pp 13-26.
82. Emre M. *Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease*. Oxford, Oxford University Press, 2010.
83. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003; 18: S63-S71.

84. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn D, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689- 1707.
85. Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Longo K, Gozzolino A, Giordano F, De Rosa A, De Michele G, Pellecchia MT, Barone P. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 14- 17.
86. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1112-18.
87. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M (eds) *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, 1987; pp 153-163.
88. Fahn S, Oakes D, Shoukon I, Kieburz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl J Med* 2004; 351: 2498- 2508.
89. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, et al. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mod. Disord* 2003; 18: 1312-16.
90. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
91. Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR 241-6.
92. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Safety* 2003; 26: 643-659.
93. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschi G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 jan; 20(1): 5-15.

94. Findley L, Aujla M, Bain PG, et al. Direct economic impact of Parkinson disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disor* 2003; 18: 1139-45.
95. Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med* 1991; 21: 629-638.
96. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state patients for the clinicians. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov; 12(3): 189-98.
97. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity if idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249, 138-145.
98. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neurol Exp Neurol.* 1996 Mar; 55(3): 259-72.
99. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson's disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75: 1270-1276.
100. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, Alves G. A 12-year population-baesd study of psychosis in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 996-1001.
101. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 12-17.
102. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's disease patients in the UK. The CamPaIGn study. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 550-60.
103. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* Aug 13 2007; 22(S17): S351-S357.
104. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2010; 90: 81-92.

105. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25: 2493-2500.
106. Galvin JE. Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 Oct-Dec; 20(4): 302-310.
107. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 (Suppl 2): S77-8.
108. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(suppl 17): S43-S50.
109. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33- 39.
110. Gerlach M, Hendrich A, Hueber R, et al. Early detection of Parkinson disease: unmet needs. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 137-9.
111. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
112. Giladi N, Treves TA, Paleacu D et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2000; 107: 59-71.
113. Global Parkinson Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17: 60-67.
114. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:13-24.
115. Goetz CG. Treatment of advanced Parkinson's disease: an evidence-based analysis. *Adv Neurol* 2003; 91: 213-28.
116. Goetz CG. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S104-9.

117. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov disord* 2007; 22(1): 41-47.
118. Goetz CG, Koller W, Poewe W. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002; 17 (Suppl 4):1-166.
119. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; 19: 1020-8.
120. Goetz CG, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in Parkinson's disease: six year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005; 64: 81-86.
121. Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM. Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Mov Disord*. May 2000; 15(3): 479-484.
122. Goldman WP, Batz JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia. *Arch Neurol* 1998 May; 55(5): 674-80.
123. Gonera EG, van't Hof M, Berger HJ, van Weel C, Horstink MWIM. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997; 12: 871-876.
124. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: Identification of three distinct subtypes. *Mov Disord* 1999; 14, 10-20.
125. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006; 63: 584-8.
126. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbe A, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with

Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 465-469. Jnnp. 2006.098327 (pii); 10.1136/jnnp.2006.098327 (doi).

127. Hallet M. Parkinson revisited: Pathophysiology of motor signs. *Adv Neurol* 2003, 91: 19- 28.

128. Halliday GM, McCann H. Human-based studies on alpha-synuclein deposition and relationship to Parkinson's disease symptoms. *Exp Neurol* 2008; 209 (1): 12-21.

129. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* Apr 2008; 115(4): 409-415.

130. Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 1959. Special Publication No3: pp 76-79).

131. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23:56-62 doi:10).

132. Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2009; 24: 224-230.

133. Harrower TP, Mishell AW, Barker RA. Lewy bodies in Parkinson's disease: protestors or perpetrators? *Exp Neurol.* 2005; 195: 1-6.

134. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 1756-60.

135. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409-17.

136. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33(6): 599-614.

137. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005; 20: 190-199.
138. Hely MA, Morris JGL, Trafficante R, Reid WGJ, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67: 300- 307.
139. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44.
140. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression in Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Arc neurol* 2005; 63: 378-82.
141. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65: 1716-1722.
142. Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson disease. *Neurology* 1996; 47: 1180-3.
143. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013 Jan; 28(1): 24-30.
144. Hobson P, Holden A, Meara J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's disease quality of life questionnaire. *Age Ageing* 1999; 28: 341-346.
145. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-9.
146. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
147. Holford NH, Chan PL, Nutt JG, Keiburtz K, Shoulson I. Disease progression and pharmacodynamics in Parkinson disease- evidence for functional protection with levodopa and other treatments. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006; 33: 281-311.

148. Holford N, Nutt JG. Disease progression, drug action and Parkinson's disease: why time cannot be ignored. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 207- 16.
149. Holford N, Nutt JG. Interpreting the results of Parkinson's disease clinical trials: time for a change. *Mov Disord* 2011; 26: 569- 77.
150. Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Depression is associated with impairment of ADL, non motor function in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 2134-2135.
151. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedma A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of the joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society- European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1170-1185.
152. Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes on network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain*. Jul 2007; 130(Pt 7): 1834-1846.
153. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialized movement disorder service. *Brain* 125, 861-870 (2002).
154. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-148.
155. Hughes AJ, Daniel SE, Kliford I, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 181-184.
156. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(8):1497-1499.
157. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, et al. Mortality in Parkinson's disease and in association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 118-23.

158. 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: 1596-1602.
159. Hwynn N, Haq IU, Malaty IA, Resnick AS, Okun MS, Carew DS, Oyama G, Dai Y, Wu SS, Rodriguez RL, Jacobson CE, Fernandez HH. The frequency on non-motor symptoms among advanced Parkinson patients may depend on instrument used for assessment. *Parkinson's Dis.* 2011; doi: 10.4061/2011/290195.
160. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 211-220.
161. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990 Oct; 40(10): 1529-34.
162. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1611-5.
163. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 126-131.
164. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; 21: 1342-1349.
165. Jaroslaw Slawek, Mirolawa Derejko, Piotr Lass. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease- a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005;11: 465- 468.
166. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease- is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neurol Transm* 1999; Suppl 56: 1-29.
167. Jellinger KA. Neuropathology of Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov disord* 2012 Jan; 27(1): 8-30.

168. Jellinger KA. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 554.
169. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V et al. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 28: 253- 257.
170. Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 307-315.
171. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755-62.
172. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 125-8.
173. Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson disease in a central California population-based study. *Mov Disord* 2005 Sep; 20(9): 1133-42.
174. Karlsen KH, Tandberg E, Aarsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 584-9.
175. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1200- 1213.
176. Khoo TK, Yarnal AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013 Jan 15; 80(3): 276-81.

177. Kim HJ, Park SY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY, Seo SY, Lee DH, Jeon BS. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J Neurol Sci* 2009; 287: 200- 204.
178. Kiziltan G, Ozekmekci S, Ertan S, Ertan T, Erginoz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254: 448-452.
179. Kostic V. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
180. Kostic VS, Sternic N. Terapija nevoljnih pokreta. Savremena administracija, Beograd, 1990.
181. Kostic VS, Agosta F, Petrovic I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M, et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2010. Sep 7; 75(10): 857-63.
182. Kostic VS, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2012 Feb 7; 78(6): 409-16.
183. Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1265-1267.
184. Kostic VS, Pekmezovic T, Tomic A, Jecmenica-Lukic M, Stojkovic T, Spica V, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15; 289(1-2): 40-3.
185. Kostic VS, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 26: 399-406.
186. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 1889-96

187. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-1143.
188. Lapane KL, Fernandez HH, Friedman JH. Prevalence, clinical characteristics, and pharmacological treatment of Parkinson's disease in residents in long-term care facilities: SAGE study group. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1321-1327.
189. Lee CS, Schulzer M, Mak EK, Snow BJ, Tsui JK, Calne S, Hammerstad J, Calne DB. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 1994; 117 (Pt 3): 501-7.
190. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373: 2055-2066.
191. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 2011; 26: 484-492.
192. Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:196-201.
193. Leroi I, Ahearn DJ, Andrews M, McDonald K, Byrne EJ, Burns A. Disability and quality of life in Parkinson's disease is strongly associated with behavioural disorders in Parkinson's disease. *Age Aging*, Epub ahead of print
194. Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol* 2007, 64, 1242-1246.
195. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006; 253: 54-61.
196. Levy G, Schupf N, Tang M-X, Cote L, Louis ED, Mejia H, Stern Y, Marder K. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 722-729.
197. Levy G, Tang M, Cote L, et al. Motor impairment in PD- relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000; 55: 539-44.
198. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-1713.

199. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-1713.
200. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1998; 10: 314-319.
201. Lewis SJG, Caldwell MA, Barker RA. Modern therapeutic approaches in Parkinson's disease. *Exp Review in Molecular Med.* 2003; 5:1-20.
202. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, et al. Heterogeneity of Parkinson disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 343-348.
203. Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: S33-S38.
204. Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease- an overview. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl 1): S123-S130.
205. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812- 819.
206. Liu P, Feng T, Wang YJ, Zhang X, Chen B. Clinical heterogeneity in patients with early-stage Parkinson's disease: a cluster analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011 Sep; 12(9): 694-703.
207. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012 Mar; 27(3): 349-56.
208. Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 260-4.
209. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaró B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson's disease. *Arch neurol* 1999, 56: 334- 337.

210. Lyons KE, Pahwa R, Troster AI, Koller WC. A comparison of Parkinson's disease symptoms and self-reported functioning and well-being. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 207-209.
211. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol* 2009; 8, 1158-1171.
212. Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, et al. Mini- mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson disease. *Behav Neurol* 1995; 8: 15-22.
213. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(4): 409-415.
214. Marras C, Lang A. Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of brain. *Neurology* 2008; 70: 1996-2003.
215. Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Rudolph A, Lang AE. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology* 2005; 64: 87-93.
216. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease: a systematic review. *Arch Neurol* 2002; 59: 1724-1728.
217. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J psychiatry*. 1990 Jan; 147(1):22-30.
218. Marin RS. Apathy, a neuropsychiatric syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 3: 243-254.
219. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psych Res* 1991; 38: 143-162.
220. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1070-1074.

221. Marin RS, Wilkosz PA. Disorders diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil.* 2005; 20:377-88.
222. Marinus J, Visser M, Verwey NA, et al. Assessment of cognition in Parkinson disease. *Neurology* 2003; 61: 1222-8.
223. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA et al. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23: 783-790.
224. Martinez-Martin P, Forjaz MJ, Frades-Payo B, et al. Caregiver burden in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 924-31; quiz 1060.
225. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399-406. 10.1002/mds.23462 (doi).
226. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1623-9.
227. McAuley JH. The physiological basis of clinical deficits in Parkinson disease. *Prog Neurobiol.* Jan 2003; 69(1): 27-48.
228. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003 Aug 1; 54(3): 363-75.
229. McFadden L, Mohr E, Samson M, Mendis T, Grimes JD. A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996;69: 339-341.
230. McKeith IG, Burn D. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia and Lewy body dementia. In: DeKosky ST, editor. *Neurologic clinics*. Philadelphia: WB Saunders; 2000.p 856-883.

231. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
232. McNamara P. *The cognitive neuropsychiatry of Parkinson disease*. Cambridge, Mass: MIT Press; 2011.
233. Mijajlović M, Petrović I, Stojković T, Svetel M, Stefanova E, Kostić VS. Transcranial sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007 Jan; 33(1): 15-25.
234. Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R. Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 100-8.
235. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review). *Neurology* 2006; 66: 996-1002.
236. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*.1997; 9 Suppl 1: 173-6; discussion 177-8.
237. Muller CM, de Vos RAI, Maurage CA, Thal DR, Tolnay M, Braak H. Staging of sporadic Parkinson disease-related alpha-synuclein pathology: Inter- and intra-rater reliability. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64(7): 623-8.
238. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B: Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-1245.
239. Muslimovic D, Post B, Speelman JDJ, et al. CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild and moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-7.
240. Muzerengi S, Lewis H, Edwards M, et al. Non motor symptoms in Parkinson's disease: an underdiagnosed problem. *Ageing Health* 2006; 2: 967-82.

241. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, Mak E, Cragg J, et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain* 2009; 132: 2970-2979.
242. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(Suppl 4): S13- S20; discussion S21-S23.
243. O'Brien J, Mckeith IG, Ames D, Chiu E. *Dementia in Parkinson's disease*. Oxford, Oxford University Press, 2010.
244. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson disease: a self-reported community-based survey. *Sleep Med* 2002; 3: 147-149.
245. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 17): S335-S342.
246. Olanow CW, Stern MB, Sethi K: The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2009; 72(21 Suppl 4): S1-S136.
247. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56: S1-S37.
248. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23: 101-6.
249. Ozansoy M, Basak AN. The central theme of Parkinson's disease: alpha-synuclein. *Mol Neurobiol*.2013 Apr; 47(2): 460-5.
250. Papapetropoulos S, Ellul J, Polychronopoulos P, Chroni E. A registry-based, case-control investigation of Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2004;11: 347-351.

251. Papapetropoulos S, Gonzalez J, Lieberman A et al. Dementia in Parkinson's disease: a post-mortem study in a population of brain donors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 418-422.
252. Papapetropoulos S, Mash DC. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. *J Neural Transm* 2007; 114; 341-5.
253. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256(Suppl 3): S293-S298.
254. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London, Whittingham and Rowland 1817.
255. Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 318- 25.
256. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 295-299.
257. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636-643.
258. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Dragasevic NT, et al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15; 322(1-2): 132-6.
259. Pfeiffer R. Non-motor Parkinsonism. *Parkinsonism Related Disord* 2007; 13: S211-S220.
260. Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, editors. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005.
261. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U et al. A meta- analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1892-1900.

262. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: F Boller, J Grafman (eds). Handbook of Neuropsychology, Vol.6. Aging and dementia. Amsterdam: Elsevier, 2001; 50(4): 374-9.
263. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253(Suppl7): VII2-6.
264. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2009, 24 Suppl 2: S671- 676.
265. Poewe W, Mahlknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2009, 15 Suppl 4: S28- 32.
266. Poletti M, Lucetti C, Del Dotto P, Berti C, Logi C, Bonuccelli U. Relationship between neuropsychiatric symptoms and cognitive performance in de novo Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: E22-E23.
267. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. Oct 15 2007; 22(13): 1839-1851; quiz 1988.
268. Perez F, helmer C, Foubert-Samier A, et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year population-based study. *Alzheimers Dement* 2010;8:463-9.
269. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Rabins PV, Weiss HD, Marsh L: Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 1333-1338.
270. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007; 22: 1839-51. Quiz 988.
271. Post B, Speelman JD, de Haan RJ, CARPA- study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson disease. *J Neurol* 2008; 255: 716-22.

272. Przuntek H, Muller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neurol Transm* 2004; 111: 201-216.
273. Quinn NP. Parkinson's disease: clinical features. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6: 1-13.
274. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(Suppl 2): S25-S29.
275. Quittenbaum BH, Grahn B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism and Relat Disord* 2004; 10: 129-36.
276. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: The relative importance of the symptoms. *Mov Disord.* 2008; 23(10): 1428-1434.
277. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17, 867-876.
278. Ramirez- Ruiz B, Marti M, Tolosa E, et al. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson disease with and without dementia. *J neurol* 2005; 252: 1345-52.
279. Rajput A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1984; 11: 156-159.
280. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtype: a 39-year clinicopathological study. *Neurology* 2009; 73: 206-12.
281. Reardon KA, Shiff M, Kempster PA. Evolution of motor fluctuations in Parkinson's disease: a longitudinal study over 6 years. *Mov Disord* 1999; 14: 605-11.
282. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996;3: 327-333.

283. Reijnders JSAM, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AFG. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2008; 15: 379-382.
284. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-189.
285. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Avd Neurol* 2005; 96: 42-55.
286. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from German Study on Epidemiology of Parkinson's disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008; 255: 255-264.
287. Robert S. Marin, MD, RC Biedrzycki, S. Firinciogullari. Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 1991; 38: 143-162.
288. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA. Initial clinical manifestations of parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-1139.
289. Roos RA, Jongen JC, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 236-42.
290. Ruiping Xia, Zhi- Hong Mao. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*, February 1, 2012, 28(1): 39/ 48.
291. Sampaio C. Can focusing on UPDRS Part II make assessments of Parkinson's disease progression more efficient? *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5(3): 130-131.
292. Saunders-Pullman R, Wang C, Stanley K, Bressman SB. Diagnosis and referral delay in women with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 78: 819-824.

293. Schapira AH, Olanow CV. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA* 2004; 291(3): 358-64.
294. Schneider JS. Behavioral persistence deficit in Parkinson disease patients. *Eur J Neurol* 2007 Mar; 14(3): 300-4.
295. Schrag A, Barone P, Brown RG et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077-1092.
296. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13: 885-94.
297. Schrag A, Dodel R, Spottke A, et al. Rate of clinical progression in Parkinson disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007; 22: 938-45.
298. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003; 18: 1250-1256.
299. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312.
300. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297-305.
301. Schrag A, Quinn NP, Ben-Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 275-6.
302. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical and genetic characteristics of early onset Parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5: 355-363.
303. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 193-7.

304. Schupbach WM, Convol JC, Czernecki V, Djebara MB, Golmard JL, Agid Y, et al. Segmental progression of early untreated Parkinson's disease a novel approach to clinical rating. *J neurol neurosurg Psychiatry* 2010, 81: 20- 25.
305. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-77.
306. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947-57.
307. Singleton A, Gwinn-Hardy K. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a difference in dose? *Lancet* 2004; 364: 1105-1107.
308. Singer C. Managing the patient with newly diagnosed Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 2012; 9(Suppl 2): S3-S7.
309. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. Prevalence, clinical manifestation, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-96.
310. Slawek J, Derejko M, Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease- a cross- sectional study in outpatient clinic attendess. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 465-8.
311. Smith Y, Vallalba R. Striatal and extrastriatal dopamine in the basal ganglia: an overview of its anatomical organization in normal and Parkinsonian brains. *Mov Disord*. 2008; 23 Suppl 3: S534-547.
312. Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, Kostic VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260(1): 131-137.
313. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Neurologic Clinics* 2009; 27: 605-631.

314. Stacy M. Recognizing and treating nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Spectrums* 1998; 3: 41-45.
315. Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and non motor wearing off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov disor* 2005; 20: 726-33.
316. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134-139.
317. Starkstein SE, Morello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Power B. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1211-1216.
318. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 8-11.
319. Stebbins GT, Goetz CG, Lang AE, Cubo E. Factor analysis of the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale during the off-state. *Mov Disord*, 1999; 14, 585-589.
320. Stefanova E, Potrebic A, Ziropada L, Maric J, Ribaric I, Kostic VS. Depression predicts the pattern of cognitive impairment early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25; 248(1-2): 131-7.
321. Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja LJ, Ocic GG, Markovic M. Declarative memory in early Parkinson disease serial position learning effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001 Oct; 23(5): 581-91.
322. Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja LJ, Markovic M, Ocic GG. Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson disease. *Mov Disord* 2000 Nov; 15(6): 1095-103.
323. Suchowersky O, Reich S, Perimutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Pravtice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an

evidence-based review): report of the Quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11; 66(7): 968-75.

324. Sullivan KL, Ward CL, Hauser RA, et al. Prevalence and treatment of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 2): P04-031.

325. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease a community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-179.

326. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings J. Risk factors for depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997; 54:625-630.

327. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl): S2-S7.

328. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of parkinson's disease. In: J Jankovic, E Tolosa eds. *Parkinson's disease & movements disorders* (5th edn). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; pp.110-45.

329. Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol. Sci.* 310, 4-8 (2011).

330. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006; 5: 75-86.

331. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke GE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649-53.

332. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: S47- S51.

333. Tsuboi Y, Uchikado H, Dickson DW. Neuropathology of parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: S221- S224.

334. van Den Eden SK, Tarner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease variation by age, gender and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1; 157(11): 1015-22.
335. van Roden SM, Colas F, Martinez-Martin P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Chaudhuri RK, Kok JN, van Hilten JJ. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 969-978.
336. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Cognitive impairment in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1182-7.
337. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* Jul 24 2007; 69(4): 333-341.
338. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58- 64.
339. Visser M, Verbaan D, van RS, Marinus J, van HJ, Stiggelbout A. A longitudinal evaluation of health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Value Health* 2009; 12: 392-396. S1098-3015(10)60720-6(pii);10.1111/j.1524-4733.2008.00430.x(doi).
340. Vu TC, Nutt JG, Holford NH. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 267-283.
341. Vu TC, Nutt JG, Holford NHG. Disease progress and response to treatment as predictors of survival, disability, cognitive impairment, and depression in Parkinson's disease. *BR J Clin Pharmacol* 2012; Accepted Article Published Online 2 February 2012.
342. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease: clinical trial cohort. *Neurology* 2009 Nov 3; 73(18): 1469-77.

343. Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Age Ageing* 2013 Sep; 42(5): 567-76.
344. Zaccai J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology* 2008; 25;70: 1042-8.
345. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985; 35:522-526.
346. Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm* 2004; 111: 1287-1301.
347. Waters CH. Treatment of advanced stage patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9: 15-21.
348. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson disease. *Brain Pathol* 2010 May; 20(3): 640-5.
349. Weintraubb D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011; 26: 1022-1031.
350. Weintraubb D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784- 788.
351. Weintraubb D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16:178-83.
352. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
353. Wickremaratshi MM, Ben-Shlomo Y, Morris HR. The effect of onset age in the clinical features of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; 6: 450-456.

354. Wilsin RS, Schneider JA, Beckett LA, Evans DA, Bennett DA. Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology* 2002; 58: 1815-1819.
355. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the GamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 2958-69.
356. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130(Pt 7): 1787-98.
357. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs* 2006; 20(6): 477-505.
358. Winter Y, von Campenhausen S, Popov G, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Kukshina A, Zhukova TV, Bertschi N, Botzel K, Gusev E, Oertel WH, Dodel R, Guekht A. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 243-248.
359. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun; 26 Suppl 1: 51-58.
360. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-413.
361. Wolters EC, Bosbaan JLW: Parkinson's disease; in Wolters EC, Van Laar T, Berendse HW (eds). *Parkinsonism and Related Disorders*. Amsterdam, VU University Press 2007, pp 143-158.
362. Wu Y, Weidong L, Jankovic J. Precinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 68, 22-30 (2011).
363. Ziropadja L, Stefanova E, Potrebic A, Kostic VS. Quality of life in Serbian patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2009 Sep; 18(7): 833-9.

364. Zetuský WJ, Janković J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985; 35: 522-526.
365. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2007; 13(6): 323-332.

SPISAK SKRAĆENICA

AB - Alchajmerova bolest

ADL - Activities of daily living

BG - Bazalne ganglije

BKP - Blag kognitivni poremećaj

CDR - Clinical Dementia Rating Scale (Klinička skala za procenu demencije)

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, četvrta edicija

HAM-A - Hamiltonova skala anksioznosti

HAM-D - Hamiltonova skala depresivnosti

LB - Levijevih tela

L-dopa – Levodopa

MDS - Movement Disorder Society (Udruženje za nevoljne pokrete)

MMP - Mini-Mental Parkinson

MMSE - Mini-Mental test

NPI - Neuropsychiatric Inventory (Neuropsihijatrijski upitnik)

PET - Pozitronska emisiona tomografija

PIGD - Postural Instability Gait Disorder (forma Parkinsonove bolesti sa dominantno izraženim poremećajem posturalnosti i hoda)

PB - Parkinsonova bolest

PBD - Parkinsonova bolest-Demencija

RBD - Poremećaj ponašanja u REM spavanju

REM - Rapid eye movement (faza sna sa brzim pokretima očiju)

RLS - Sindrom nemirnih nogu

SPECT - Single- photon emission computed tomography

UPDRS - Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti

VTA - Ventralna tegmentalna areja

PRILOZI

Prilog 1. Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS)

I. PAMĆENJE, PONAŠANJE I RASPOLOŽENJE

1. Kognitivni poremećaj

0 = Nema

1 = Blag. Zaboravnost sa delimičnim prisećanjem događaja i bez drugih poremećaja

2 = Umeren gubitak pamćenja sa dezorijentacijom i umerenim teškoćama pri rešavanju kompleksnih problema

3 = Težak gubitak pamćenja sa vremenskom i često prostornom dezorijentacijom

4 = Težak gubitak pamćenja uz očuvanu orijentaciju prema sebi. Nemogućnost rasuđivanja i rešavanja problema. Zahteva pomoć u održavanju lične nege. Potpuno nesamostalan

2. Poremećaj mišljenja

0 = Nema

1 = Živi snovi

2 = "Benigne" halucinacije uz očuvan uvid

3 = Povremeno do često halucinacije ili iluzije, bez uvida, mogu ometati svakodnevne aktivnosti

4 = Stalne halucinacije, iluzije ili psihoza. Bez mogućnosti staranja o sebi

3. Depresija

0 = Nema

1 = Periodi tuge ili krivice više nego normalno, nikada kontinuirano danima ili nedeljama

2 = Stalna depresija (1 nedelja ili duže)

3 = Stalna depresija sa vegetativnim simptomima (nesanica, gubitak apetita, gubitak u telesnoj težini, nezainteresovanost)

4 = Stalna depresija sa vegetativnim simptomima i suicidalnim mislimima ili namerom

4. Motivacija/ Inicijativa

0 = Normalna

1 = Manje samopouzdanja nego obično; više pasivan

2 = Gubitak inicijative ili nezainteresovanost za nerutinske aktivnosti

3 = Gubitak inicijative ili nezainteresovanost za svakodnevne (rutinske) aktivnosti

4 = Povučan, potpuni gubitak motivacije

II. Skala svakodnevnih aktivnosti (“on” i “off”)

5. Govor

0 = Normalan

1 = Blago zahvaćen, razumljiv

2 = Umerno zahvaćen, ponekad je neophodno ponavljanje

3 = Teško zahvaćen. Veoma često neophodno ponavljanje

4 = Nerazumljiv

6. Salivacija

0 = Normalna

1 = Blag, ali nesumljiv višak. Noćno curenje pljuvačke

2 = Umereni višak, minimalno curenje

3 = Izrazit višak pljuvačke sa curenjem

4 = Izraženo curenje pljuvačke

7. Gutanje

0 = Normalno

1 = Retko zagrcnjavanje

2 = Povremeno zagrcnjavanje

3 = Zahteva kašastu hranu

4 = Zahteva nazogastričnu sondu

8. Rukopis

0 = Normalan

1 = Lako usporen ili manjih slova

2 = Umereno spor, sve reči čitljive

3 = Teško poremećen, sve reči nisu čitljive

4 = Većina reči nije čitljiva

9. Sečenje hrane i korišćenje pribora

0 = Normalno

1 = Naznačeno sporo ali nema potrebe za pomoći

2 = Može da seče i koristi najveći deo namirnica sa potrebom za izvesnom pomoći

3 = Hranu mora da iseče neko drugi ali samostalno uzima hranu

4 = Mora da se hrani

10. Oblačenje

0 = Normalno

1 = Naznačeno sporo, ali nije potrebna pomoć

2 = Povremena pomoć u zakopčavanju, uvlačenje ruku u rukave

3 = Potrebna značajna pomoć, ali neke stvari još uvek radi sam

4 = Bepomoćan

11. Higijena

0 = Normalna

1 = Naznačeno usporen, ali pomoć nije potrebna

2 = Potrebna pomoć prilikom tuširanja ili veoma usporen

3 = Zahteva pomoć u umivanju, pranju zuba, češljanju

4 = Potrebna primena Foleyevog katetera ili drugih mehaničkih pomagala

12. Okretanje u krevetu

0 = Normalno

1 = Naznačeno sporo ali nije potrebna pomoć

2 = Može da se okrene sam ali sa velikom teškoćom

3 = Može da pokuša ali ne i da se okrene

4 = Bepomoćan

13. Padovi (nevezani sa frizingom)

0 = Nema

1 = Retki padovi

2 = Povremeni padovi, manje od jednom dnevno

- 3 = Padovi u proseku jednom dnevno
- 4 = Padovi i češće nego jednom dnevno

14. Motorni blokovi

- 0 = Nema
- 1 = Retki tokom hoda, sa oklevanjem pri započinjanju
- 2 = Povremeni
- 3 = Česti, povremeno pada zbog blokova
- 4 = Česti padovi zbog motornih blokova

15. Hod

- 0 = Normalan
- 1 = Blage teškoće, mogu da izostanu pokreti mahanja ili vuče noge po podlozi
- 2 = Umerene teškoće, ali nije potrebna pomoć
- 3 = Težak poremećaj hoda, zahteva pomoć
- 4 = Nije u stanju da hoda čak ni uz pomoć

16. Tremor

- 0 = Odsutan
- 1 = Blag i samo povremeno prisutan, ne smeta bolesniku
- 2 = Umeren, smeta
- 3 = Težak, ometa mnoge aktivnosti
- 4 = Izražen, ometa većinu aktivnosti

17. Sensorne smetnje

- 0 = Nema
- 1 = Povremeno utrnulost ili blagi bolovi
- 2 = Često utrnulost ili blagi bolovi, ne uznemiravaju bolesnika
- 3 = Česte bolne senzacije
- 4 = Jaki bolovi

III. MOTORNA FUNKCIJA

18. Govor

0 = Normalan

1 = Blagi gubitak ekspresije, dikcije i/ ili snage glasa

2 = Monoton, sliven, ali razumljiv; umereno poremećen

3 = Izrazito poremećen, težak za razumevanje

4 = Nerazumljiv

19. Izraz lica

0 = Normalan

1 = Minimalna hipomimija, može da odgovara normalnom licu "Poker Igrača"

2 = Blago, ali nesumljivo smanjenje izraženosti lica

3 = Umerena hipomimija; deo vremena provodi poluotvorenih usta

4 = Maskoliko ili okamenjeno lice; usne razvdvojene 0,6 cm i više

20. Tremor u miru (glava, levi i desni, gornji i donji ekstremiteti)

0 = Odsutan

1 = Blag i samo retko prisutan

2 = Male amplitude, ali stalan. Ili umerene amplitude, ali povremeno

3 = Umerene in amplitude i prisutan najveći deo vremena

4 = Izražene amplitude i prisutan najveći deo vremena

21. Akcioni/ posturalni tremor

0 = Odsutan

1 = Blag, prisutan tokom pokreta

2 = Umerene amplitude, prisutan tokom pokreta

3 = Umerene amplitude, prisutan tokom pokreta i održavanja položaja

4 = Izražene amplitude, ometa hranjenje

22. Rigiditet

0 = Odsutan

1 = Blag ili primetan samo pri aktivnim pokretima druge ruke

2 = Blag do umeren

3 = Izražen, ali se pun obim pokreta lako postiže

4 = Težak, a obim pokreta se teško postiže

23. "Finger Taps" test

0 = Normalan (>15/5 sekundi)

1 = Blaga usporenost ili smanjenje amplitude (11-14/5 sekundi)

2 = Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje (7-10/5 sekundi)

3 = Teško oštećeno. Oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji (3-6/5 sekundi)

4 = Jedva da može da izvrši zadatak (0-2/5 sekundi)

24. Pokreti šaka

0 = Normalni

1 = Blaga usporenost i/ ili smanjenje amplitude

2 = Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje

3 = Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji

4 = Jedva da može da izvrši zadatak

25. Naizmenični pokreti ruku

0 = Normalni

1 = Blaga usporenost i/ ili smanjenje amplitude

2 = Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje

3 = Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji

4 = Jedva da može da izvrši zadatak

26. Pokretljivost stopala

0 = Normalni

1 = Blaga usporenost i/ ili smanjenje amplitude

2 = Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje

3 = Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji

4 = Jedva da može da izvrši zadatak

27. Ustajanje iz stolice

0 = Normalno

1 = Sporo, ili više od jednog pokušaja

- 2 = Odguruje se od naslona
- 3 = Sa tendencom pada unazad i pokušava više puta, ali ustaje bez
- 4 = Ne može da ustane bez tuđe pomoći

28. Položaj tela

- 0 = Normalno uspravan
- 1 = Nije u potpunosti uspravan. Savijenog položaja trupa ali može biti
- 2 = Umereno savijenog položaja trupa, definitivni abnormalan, lako se
- 3 = Izrazito savijenog položaja trupa sa kifozom; umereno se naginje na
- 4 = Upadljiva fleksija sa ekstremno abnormalnim položajem tela

29. Hod

- 0 = Normalan
- 1 = Hoda sporo, kratkim koracima, bez festinacije i propulzije
- 2 = Hod otežan, zahteva malo ili nimalo pomoći, moguća festinacija ili propulzije
- 3 = Težak poremećaj hoda, treba pomoć
- 4 = Ne može uopšte da hoda, čak ni uz pomoć

30. Posturalna stabilnost

- 0 = Normalna
- 1 = Retropulzija, može da povрати stabilnost bez pomoći
- 2 = Odsustvo posturalnog odgovora, može da padne ako ga ispitiivač ne zadrži
- 3 = Veoma nestabilan, ravnotežu može da izgubi i spontano
- 4 = Nije u stanju da stoji bez pomoći

31. Bradikineza

- 0 = Nije prisutna
- 1 = Minimalna usporenost sa zadovoljavajućom voljnom motorikom
- 2 = Blag stepen usporenosti i siromaštvo motorike koje je definitivno abnormalno
- 3 = Umerena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda
- 4 = Izražena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda

IV KOMPIKACIJE ANTIPARKINSONE TERAPIJE

A. Diskinezije

32. Trajanje: procenat prisustva diskinezija tokom dana?

0 = Nema

1 = 1-25% dana

2 = 26-50% dana

3 = 51-75% dana

4 = 76-100% dana

33. Da li su diskinezije onesposobljavajuće?

0 = Nema

1 = Blaga onesposobljenost

2 = Umerena onesposobljenost

3 = Teška onesposobljenost

4 = Potpuna onesposobljenost

34. Bolne diskinezije: koliko su bolne diskinezije?

0 = Nema

1 = Blago

2 = Umereno

3 = Teško

4 = Izrazito

35. Jutarnja distonija

0 = Ne

1 = Da

B. KLINIČKE FLUKTUACIJE

36. Prisustvo "off" perioda predvidivih u odnosu na vreme primene leka?

0 = Ne

1 = Da

37. Prisustvo "off" perioda nepredvidivih u odnosu na vreme primene leka?

0 = Ne

1 = Da

38. Da li ima iznenadnih "off" perioda?

0 = Ne

1 = Da

39. Koliko je prosečno trajanje "off" perioda tokom budnog dela dana?

0 = Nema

1 = 1-25% dana

2 = 26-50% dana

3 = 51-75% dana

4 = 76-100% dana

C. Druge komplikacije

40. Da li pacijent ima gubitak apetita, mučninu ili povraćanje?

0 = Ne

1 = Da

41. Prisustvo poremećaja spavanja, kao što su nesanica ili pospanost?

0 = Ne

1 = Da

42. Da li pacijent ima ortostatsku hipotenziju?

0 = Ne

1 = Da

V. HOEHN I YAHR STADIJUM

0 = Nema znakova bolesti

1 = Unilateralna bolest

1.5 = Unilateralna bolest uz aksijalnu zahvaćenost

2 = Bilateralna bolest, bez poremećaja ravnoteže

2.5 = Blaga obostrana bolest, uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju

3 = Blaga do umerena obostrana bolest, izvesna posturalna nestabilnost, fizički nezavisan

4 = Teška onesposobljenost, još uvek hoda ili stoji bez pomoći

5 = Vezan za invalidska kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže

VI. SCHWAB AND ENGLAND SKALA AKTIVNOSTI DNEVNOG ŽIVOTA

100% = Potpuno nezavisan. Sposobnost da uradi sve aktivnosti bez sporosti i teškoća. U suštini normalno funkcionisanje. Bez ikakvih problema

90% = Potpuno nezavisan. U stanju sa uradi sve aktivnosti sa određenim stepenom sporosti i poteškoća. Počinje da primećuje teškoće

80% = Većinom potpuno samostalan. Potrebno dvostruko duže vreme. Svestan teškoća i sporosti

70% = Nije potpuno samostalan. Više teškoća u pojedinim aktivnostima, potrebno tri do četiri puta više vremena.

60% = Izvesna zavisnost. Može da obavi većinu aktivnosti, izuzetno sporo, sa mnogo truda, uz greške.

50% = Veća zavisnost. Potrebna pomoć u većini aktivnosti. Teškoće u svemu

40% = Veoma zavisan. Može da učestvuje u pojedinim aktivnostima, minimalno

30% = Sa naporom može da uradi izvesne aktivnosti ili da ih započne. Potrebna značajna pomoć

20% = Potpuno nesamostalan. Težak invalid

10% = Potpuno zavisan, bespomoćan. Potpuni invalid

0% = Gubitak vegetativnih funkcija (gutanje, kontrola sfinktera). Nepokretan

Prilog 2. SKALA APATIJE

- skorovanje: za pitanja 1- 8: bez = 3 poena, minimalno= 2, umereno= 1, mnogo=3
za pitanja 9- 14: bez= 0, minimalno= 1, umereno= 2, mnogo=3
-

1. Da li imate interesovanja za učenje novih stvari?
 2. Da li vas bilo šta interesuje?
 3. Da li ste zabrinuti zbog svog stanja?
 4. Da li pridajete preveliku pažnju stvarima?
 5. Da li uvek gledate da nešto radite?
 6. Da li pravite planove i imate ciljeve za budućnost?
 7. Da li ste motivisani?
 8. Da li imate energiju za uobičajene stvari?
 9. Da li je potreban neko da vam kaže šta da radite tokom dana?
 10. Da li ste nezainteresovani za stvari?
 11. Da li ste ravnodušni prema mnogim stvarima?
 12. Da li vam je potreban neko kao podrška, da vas inicira u započinjanju rada?
 13. Da li ste više srećni ili tužni ili nešto između?
 14. Da li biste za sebe rekli da ste apatični?
-

Prilog 3. HAMILTONOVA SKALA ANKSIOZNOSTI

	Ne postoji	Povremeno ali retko-slabo	Često-umereno	Veoma često	Jako izraženo I veoma često
Anksiozno raspoloženje - stalna briga I osećanje da će se nešto loše desiti	0	1	2	3	4
Napetost - lako se rasplače, drhtljivost, plašljivost, uznemirenost	0	1	2	3	4
Strahovi - strah od mraka, strah od stranaca, strah od samoće, strah životinja...	0	1	2	3	4
Nesanica - teškoće u usnivanju ili održavanju sna, noćne more	0	1	2	3	4
Kognicija -slaba koncentracija, problemi sa pamćenjem	0	1	2	3	4
Depresivnost - smanjen opšti aktivitet, nesanica, nema želju da doživi prijatne emocije	0	1	2	3	4
Somatske-mišićne smetnje - bol u mišićima, škrguće zubima (u snu)	0	1	2	3	4
Somatske-senzorne smetnje -zamućen vid, zujanje u ušima (buka u glavi)	0	1	2	3	4
Kardiovaskularni problemi -tahikardije, bol u grudima, osećaj kao da će se onesvestiti, lupanje srca	0	1	2	3	4
Respiratorni problemi - pritisak u grudima, osećaj gušenja, suviše kratki udisaji...	0	1	2	3	4
Gastrointestinalni problemi -nadutost, gubitak težine, zatvor, mučnina ili povraćanje	0	1	2	3	4
Genitourinarni problemi - često mokrenje, impotencija, bolne menstruacije	0	1	2	3	4
Autonomni nervni sistem - suva usta, zacrveni se u licu, znojenje, bledoća...	0	1	2	3	4
Ponašanje tokom intervjua -tremor, uzrujanost, način kretanja...	0	1	2	3	4

Prilog 4. HAMILTONOVA SKALA DEPRESIVNOSTI

Depresivno raspoloženje -žalost,beznađe, bezvrednost	0 – nema 1 - navedena stanja se navode samo na postavljena pitanja 2 - navedena stanja se navode spontano 3 - navedena stanja se izražavaju neverbalno 4 - i spontano i verbalno
Osećanje krivice	0 - ne postoji 1 - oseća da ne vredi život 2 - ideja krivice zbog prošlih grešaka 3 - sadašnja bolest je kazna 4- doživljava preteće glasove
Suicid	0 – nema 1 - oseća da ne vred živeti 2 - želi da je mrtav ili misli o smrti 3 - suicidalne misli 4 – pokušaj
Rana nesanica- uspavljivanje	0 - nema teškoća da zaspi 1 - više od pola sata - povremeno 2 - teškoće pri uspavljivanju
Noćno buđenje	0 – nema 1 - poremećaj sna tokom noći 2 - budi se noću - osim telesnih potreba
Kasna nesanica	0 – nema 1 - budi se u ranim jutarnjim satima i vrati da spava 2 - nesposoban da ponovo zaspi

Rad i aktivnost	<p>0 - nema teškoća</p> <p>1 - osećanje nesposobnosti, zamor ili slabost pri pomisli na rad ili hobi</p> <p>2 - gubitak interesovanja za rad i aktivnost</p> <p>3 - skraćivanje perioda aktivnosti ili opadanje produktivnosti</p> <p>4 - prestanak rada zbog bolesti</p>
Usporavanje	<p>0 - normalan govor i mišljenje</p> <p>1 - blaga usporenost</p> <p>2 - vidna usporenost</p> <p>3 - intervju otežan</p> <p>4 - potpuni stupor</p>
Agitiranost	<p>0 – nema</p> <p>1 - igranje, nemir sa rukama kosom</p> <p>2 - kršenje ruku, grizenje noktiju, usana</p>
Aksioznost (psihička)	<p>0 – nema</p> <p>1 - subjektivna napetost</p> <p>2 - zabrinutost zbog beznačajnih stvari</p> <p>3 - uplašeno držanje (stav, govor)</p> <p>4 - spontano ispoljavanje straha</p>
Aksioznost somatska	<p>0 – nema</p> <p>1 – blaga</p> <p>2 – umerena</p> <p>3 - jako izražena</p> <p>4 - fiziološki pratoci (glavobolja, palpitacije i sl.)</p>
Somatski simptomi (gastrointestinalni)	<p>0 – nema</p> <p>1 - gubitak apetita</p> <p>2 - jede teško, zahteva laksative</p>

Somatski simptomi - opšti	0 – nema 1 - osećaj težine u nogama, bolovi u leđima, glavobolja, malaksalost 2 - svaki jasan simptom se označava sa 2
Centralni simptomi (gubitak libida, poremećaj menstruacije)	0 – nema 1 – blagi 2 - jako izraženi
Hipohondrijaza	0 - nije prisutna 1 - upijanje svega u sebe 2 - preokupiranost zdravljem 3 - učestale žalbe, molbe za pomoć 4 – sumanutost
Gubitak u težini	0 – nema 1 - gubitak možda zbog bolesti 2 - nedvosmislen gubitak
Uvid u bolest	0 - priznaje depresivnost i bolest 1 - priznaje bolest ali je pripisuje hrani, klimi, virusima, radu... 2 - odbija bolest

Prilog 5. NEUROPSIHIJATRIJSKI UPITNIK - NPI

A. SUMANUTE IDEJE

1. Da li bolesnik veruje da je u opasnosti - da drugi planiraju da ga povrede?
2. Da li veruje da ga krađu?
3. Da li bolesnik veruje da ga supružnik vara?
4. Da li bolesnik veruje da u njegovoj kući ima nezvanih gostiju?
5. Da li veruje da suprug i prijatelja nisu oni za koje se predstavljaju?
6. Da li veruje da kuća u kojoj živi nije njegov dom?
7. Da li bolesnik veruje da članovi porodice žele da mu naude?
8. Da li bolesnik veruje da likovi sa televizije ili iz časopisa su prisutni u njegovoj kući / da je u kontaktu sa njima?
9. Da li veruje da se dešavaju druge neuobičajene stvari?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

češće – jednom nedeljno

često – više puta tokom nedelje, ali ne svakodnevno

vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blago

umereno

izrazito

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

B. HALUCINACIJE

1. Da li čuje glasove?
2. Da li razgovara sa ljudima koji nisu prisutni?
3. Da li vidi ljude ili druge stvari koje drugi iz njegove okoline ne vide?
4. Da li oseća mirise koje drugi ne osećaju?
5. Da li ima osećaj gmizanja ili mravinjanja ili druge neobične osećaje na koži?
6. Da oseća ukuse nepoznatog uzroka?
7. Da li bolesnik opisuje bilo kakve druge neuobičajene osećaje?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

češće – jednom nedeljno

vrlo često – više puta nedeljno ali ne i svakodnevno

izrazito često – svakodnevno i više puta dnevno

Intenzitet : blag – bezopasne, neometaju uobičajene dnevne aktivnosti

umeren – uznemirujuće i ometaju uobičajene dnevne aktivnosti

izrazit – zahtevaju primenu neuroleptične terapije

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

C. AGRESIVNOST

1. Da li se bolesnik odupire obavljanju svih dnevnih aktivnosti, održavanju lične higijene?
2. Da li je pacijent tvrdoglav, sve poslove obavlja na svoj način?
3. Da li ne sardjuje, opire se pomoći sa strane?
4. Da li postoji kod bolesnika bilo koje drugo nekontrolisano neprimereno ponašanje?
5. Da li ljutito viče ili govori psovke?
6. Da li bolesnik lomi ili baca stvari?
7. Da li ima pokušaja da udari ili povredi druge?
8. Da li postoji bilo koji drugi oblik agresije ili agitacije?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno
 češće – oko jednom nedeljno
 često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno
 vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – moguća korekcija razgovorom i ubedjivanjem
 umeren – teško se redukuju i kontrolišu
 izrazit – moguće povrdjivanje drugih ili samopovredjivanje. Zahteva primenu terapije

Distres : 0 = bez
 1 = minimalan
 2 = blag
 3 = umeren
 4 = izražen
 5 = ekstreman

D. DEPRESIJA

1. Da li postoje periodi plakanja i jecanja?
2. Da li govor i ponašanje bolesnika ukazuje da je tužan?
3. Da li bolesnik govori ili se ponaša kao da pati odnosno da postoji gubitak duha?
4. Da li govori da je loša osoba i da zaslužuje kaznu?
5. Da li bolesnik deluje obeshrabreno i govori da je bez budućnosti?
6. Da li bolesnik govori da predstavlja teret svojoj porodici i da bi bilo bolje da njega nema?
7. Da li bolesnik govori o želji za smrću i govori o samoubistvu?
8. Da li bolesnik pokazuje bilo koje druge znake neraspoloženja i tuge?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

češće – oko jednom nedeljno

često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno

vrlo često – svakodnevno i više puta dnevno

Intenzitet : blag – uznemirujuća, ali ne remeti u većoj meri uobičajene aktivnosti

umeren – teško se ublažava

izrazit

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

E. ANKSIOZNOST

1. Da li postoji zabrinutost?
2. Da li kod bolesnika postoji periodi napetosti, trese se , ne može da se opusti?
3. Da li postoje periodi ubrzanog disanja, kratkog daha, hvatanje vazduha a bez objektivnog somatskog uzroka?
4. Da li je prisutan osećaj stzenje u stomaku, lupanja i ubrzanog rada srca udruženih sa osećajem nervoza a bez objektivnog somatskog uzroka?
5. Da li bolesnik izbegava mesta i situacije koja ga čine nervoznim kao što je vožnja autom, susreti sa prijateljima, gužva?
6. Da li je kod bolesnika prisutna uznemirenist prilikom odvajanja od staratelja?
7. Da li postoji bilo koji drugi znak anksioznosti?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

umereno – jednom nedeljno

često – više puta nedljno ali na svakodnevno

vrlo često – vakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – uznemirujuća ali adkvatno reaguje na sugestija

umeren – ispoljena u većoj meri i bolesnik se teže odupire

izrazit – uzrokuje veliku uznemirenost i patnju bolesnika

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

F. EUFORIJA

1. Da li je bolesnik srećniji, zadovoljniji više nego uobičajeno?
2. Da li se bolesnik šali ili smeje a da takve situacije i stvari drugima nisu smešne i zabavne?
3. Da li je kod bolesnika prisutan detinjast smisao za humor uz cerekanje i neprikladno smejanje (za stvari koje su za druge osobe tužne)?
4. Da li bolesnik pravi šale ili primedbe koje sem njemu drugima nisu smešne?
5. Da li bolesnik pravi detinjaste ispade i nestašluke?
6. Da li bolesnik preuveličava stvari o kojima priča?
7. Da li su prisutni bilo koji drugi znaci euforije?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno
 umereno – oko jednom nedeljno
 često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno
 Vrlo često – svakodnevno i više puta dnevno

Intenzitet : blag – neprikladna za porodicu i prijatelje ali ne uznemirava
 umeren – veoma uznemirujuća
 izrazit – uvek euforičan i u svemu nalazi da je smešno

Distres : 0 = bez
 1 = minimalan
 2 = blag
 3 = umeren
 4 = izrazit
 5 = ekstreman

G. APATIJA / NEZAINTERESOVANOST

1. Da li je bolesnik manje aktivan i spontanog nego što je to uobičajeno za njega?
2. Da li kod bolesnika postoji gubitak inicijative u razgovoru?
3. Da li je bolesnik manje nežan i bez emocija nego uobičajeno?
4. Da li bolesnik manje učestvuje i doprinosi domaćinstvu?
5. Da li bolesnik ispoljva manje interesovanje za aktivnosti i planiranje drugih?
6. Da li prisutan gubitak interesovanja za porodicu i prijatelje?
7. Da li je bez entuzijazma za uobičajena i ranija interesovanja?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

umereno – jednom nedeljno

često – više puta nedeljno

vrlo često – svakodnevno i više puta dnevno

Intenzitet : blag – prisutna ali ne remeti u većoj meri uobičajene dnevne aktivnosti

umeren – upadljiva ali se koriguje pod uticajem i u razgovoru sa
starateljem i prijateljima

izrazit – obično bez mogućnosti korigovanja na ohrabrivanje

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstremen

H. DEZINHIBOVANOST

1. Da li je kod bolesnika izražena impulsivnost bez pravog uzroka za to i bez obzira na posledice do kojih dovodi?
2. Da li bolesnik razgovara sa strancima kao da ih poznaje?
3. Da li bolesnik ispoljava bezosećajnost i govori stvari koje druge povredjuju?
4. Da li bolesnik govori o svojoj intima pred publikom- velikim brojem prisutnih osoba?
5. Da li bolesnik slobodnije stupa u kontakt, razgovara sa drugima i dodiruje ih na način neuobičajen za njega?
6. Da li bolesnik ispoljava bilo koji drugi znak gubitka kontrole sopstvenog ponašanja i impulsivnosti?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno
 umereno – jednom nedeljno
 često – više puta nedeljno
 vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – prisutna, ali se da korigovati razgovorom
 umeren – teško se koriguje pod uticajem staratelja
 izrazit – bez moguće korekcije i uzrok teške socijalne neprilagodjenosti

Distres : 0 = bez
 1 = minimalan
 2 = blag
 3 = umeren
 4 = izrazit
 5 = ekstremen

I. IRITABILNOST

1. Da li bolesnik ima tešku narav, burno reaguje oko sitnica?
2. Da li bolesnik brzo menja raspoloženje, u jednom trenutku je dobro raspoložen a već u sledećem ne?
3. Da li ima epizode izrazito dobrog ili lošeg raspoloženja i ljutnje?
4. Da li je bolesnik ćudljiv, ekscentričan ili preterano ostljiv?
5. Da li je bolesnik nesiguran, nastran ili razdražljiv?
6. Da li bolesnik ima potrebu da se stalno raspravlja ?
7. Da li pokazuje bilo koje druge znake iritabilnosti?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno
 umereno – oko jednom nedeljno
 često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno
 vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – prisutan poremećaj koji se lako koriguje od strane staratelja
 umeren – teško se kontroliše i koriguje od strane staratelja
 izrazit – uzrokuje tešku uznemirenost i praktično se ne može korigovati
 od strane staratelja

Distres : 0 = bez
 1 = minimalan
 2 = blag
 3 = umeren
 4 = izrazit
 5 = ekstremen

J. POREMEĆAJI MOTORNE AKTIVNOSTI

1. Da li bolesnik hoda ili šeta bez ikakvog cilja?
2. Da li otvara i zatvara ormane, preredjuje ih i sl.?
3. Da li ponavljano oblači i skida odeću?
4. Da li bolesnik nebrojeno puta ponavlja određenu aktivnost ili naviku?
5. Da li ima repetitivne aktivnosti u smislu stalnog dodirivanja dugmati, čupkanja, uvijanja ili savijanja stvari i sl.?
6. Da li bolesnik pokazuje stalnu užurbanost, ne može mirno da sedi, neprestano pravi pokrete rukama i nogama?
7. Da li bolesnik bilo koju drugu aktivnost ili naviku ponavlja veliki broj puta nepotrebno?

Učestalost : retko – manje od jednom nedeljno

umereno – oko jednom nedeljno

često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno

vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – prisutan poremećaj ali ne remeti uobičajene dnevne aktivnosti i zahteva samo minimalno korigovanje

umeren – vrlo izražen poremećaj koji zahteva stalno korigovanje od strane staratelja

izrazit – uzrokuje veliku uznemirenost pacijenta i ne koriguje se pod uticajem staratelja

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

K. POREMEĆAJI SPAVANJA

1. Da li bolesnik teško zaspi?
2. Da li ustaje više puta tokom noći (izuzimajući potrebu za toaletom nakon čega odmah zaspi)?
3. Da li bolesnik tokom noći ustaje, tumara, šeta ili radi druge neuobičajene aktivnosti tokom noći?
4. Da li bolesnik budi druge tokom noći?
5. Da li bolesnik tokom noći budi, ustaje i oblači sa željom da izadje misleći da je već jutro I vreme za ustajanje?
6. Da li bolesnik ustaje u ranim jutarnjim satima što ranije nije bio običaj?
7. Da li je bolesnik preterano pospan tokom dana?
8. Da li kod pacijenta postoje bilo koji drugi poremećaji spavanja ili neuobičajenog ponašanja tokom noći?

Ucestalost : retko – manje od jednom nedeljno
 umereno – oko jednom nedeljno
 često – više puta nedeljno ali ne svakodnevno
 vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag – u lakom stepenu ispoljen poremećaj
 umeren – prisutno više različitih poremećaja spavanja koji u znatnoj meri remete san i bolesnika i staratelja
 izrazit – više različitih tipova poremećaja spavanja koji praktično onemogućavaju san i deluju izuzetno uznemirujuće i na pacijenta i na staratelja

Distres : 0 = bez
 1 = minimalan
 2 = blag
 3 = umeren
 4 = izrazit
 5 = ekstreman

L. POREMEĆAJI ISHRANE I APETITA

1. Da li je kod bolesnika prisutan gubitak apetita?
2. Da li bolesnik ima povećan apetit?
3. Da li je izgubio u telesnoj težini?
4. Da li je došlo do povećanja telesne težine?
5. Da li postoji neprikladno ponašanje tokom obroka u smislu stavljanja velike količine hrane u usta odjednom i sl.?
6. Da li se kod bolesnika uočavaju promene u navikama u ishrani u smislu izražene potrebe za uzimanjem određene vrste hrane npr. slatkiša i sl.?
7. Da li postoje poremećaji u smislu uzimanja samo određene vrste hrane ili uzimanje po određenom redu i sl.?
8. Da li kod bolesnika postoje bilo kakvi drugi poremećaji u ishrani?

Učestalost : retko – manje jednom nedeljno

umereno – jednom nedeljno

često – više puta tokom nedelje ali ne svakodnevno

vrlo često – svakodnevno i više puta tokom dana

Intenzitet : blag –poremećaji uočljivi ali ne uzrokuju promene u telesnoj težini pacijenta

umeren – poremećaji u ishrani uzrokuju minimalne fluktuacije u telesnoj

težini pacijenta

izrazit – izazivaju velike oscilacije u telesnoj težini i jako uznemiruju

pacijenta

Distres : 0 = bez

1 = minimalan

2 = blag

3 = umeren

4 = izrazit

5 = ekstreman

Prilog 6. MMSE i MODIFIKOVANI MMSE za PB PACIJENTE

ORIJENTACIJA

VREMENSKA ORIJENTACIJA

1. Recite mi današnji datum ili koji je dan u mesecu.	
2. Recite mi koja je godina.	
3. Recite mi koji je mesec.	
4. Recite mi koji je danas dan (u nedelji).	
5. Recite mi koliko je sati.	

PROSTORNA ORIJENTACIJA

1. Recite mi naziv ove ustanove.	
2. Recite mi na kom se spratu sada nalazimo.	
3. Recite mi u kom se gradu nalazimo.	
4. Recite mi u kom delu grada se nalazi naša ustanova.	
5. Recite mi kako se zove naša država.	

VERBALNO PAMĆENJE

Sada ću testirati vaše pamćenje; reći ću vam tri reči, a zatim ih vi ponovite za mnom. Kasnije ću od vas tražiti da ih ponovo kažete zato ih zapamtite. (6 pokušaja dok ne zapamtite sve tri reči)

Lopta	
Zastava	
Drvo	

PAŽNJA (serija po 7)

1. "Ajde da probamo da računamo, počnite od 100 i brojte unazad u skokovima po 7/ ili sada oduzimajte od 100-7, tako redom nastavite da oduzimate po 7 sve dok vam ne kažem da stanete".

93, 86, 79, 72, 65

2. „Sada probajte reč VRATA da kažete unazad“. (ATARV- 5 poena);

ili vidite instrukcije: zapišite odgovor koji je dat.

VERBALNA MEMORIJA-PRISEĆANJE

1. "Da li se sećate tri reči koje sam vam malo pre rekla? Recite koje su to bile reči. Probajte!"

IMENOVANJE

1. „Recite mi šta je ovo!“ pokazati- sat; olovku

PONAVLJANJE

Zamolite ispitanika da ponovi;

1. Molim vas ponovite posle mene: „**Nema ali i niti ako**“

TROSTRUKI NALOG

Dajte ispitaniku list hartije i recite: „Uzmite ovaj papir desnom rukom, savite ga na pola i stavite na pod“.

***VIZUELNO PAMĆENJE**

1. Sada ću testirati vašu sposobnost pamćenja slika. Pokazaću vam nekoliko sličica i želim da mi kažete šta vidite. Zatim ću ih skloniti i tražiti od vas da ih se setite.

(pokažite sličice određenim redom)

(3 poena za prisećanje 6 sličica bilo kojim redom)

u suprotnom pokažite sličice ponovo, uz ponovne instrukcije

(2 poena za prisećanje 6 sličica bilo kojim redom)

u suprotnom pokažite sličice ponovo uz instrukcije

(1 poen za prisećanje 6 sličica bilo kojim redosledom)

PRAĆENJE VERBALNIH INSTRUKCIJA

1. “Molim vas pročitajte ovu rečenicu i uradite to!”

„ZATVORITE OČI“.

***VIZUELNO PAMĆENJE- PRISEĆANJE**

1. “Ovo su karte koje ste ranije videli, ali na svakoj nedostaje jedna sličica. Možete li da mi kažete šta nedostaje?,”

(pokažite karte u trouglu)

(1 poen za svaki korektan odgovor)

„Možete li sada da mi kažete kojim redosledom su se one pojavljivale?“ (1 poen)

***DVOZNAČNA VERBALNA FLUENTNOST**

1. “Molim vas recite mi tri životinje koje počinju na slovo “L”.”

***PREORIJENTACIJA**

1. "Ovde su četiri slike, da li možete da mi kažete koja od njih se razlikuje od ostale tri i po čemu?" (1 poen)

PISANJE

1. "Na ovom listu papira ispred vas, napišite neku rečenicu, bilo koju"

***REZONOVANJE**

„Sada ću vam reći tri reči, i želim da mi kažete koje su dve usko povezane (po nečemu su slične)“

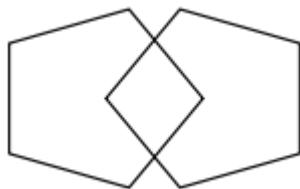
1. voz; torba; čamac (*1 poen*)

2. šešir; rukavice; grabulja (*1 poen*)

3. pomorandža; šargarepa; grejpfrut (*1 poen*)

PRECRTAVANJE

1. "Sada ću tražiti od vas da precrtate ovu sliku."



Prilog 7. KLINIČKA SKALA DEMENCIJE

(CLINICAL DEMENTIA RATING) – CDR

Nivo oštećenja i CDR postignuće (0, 0.5, 1, 2, 3)

	NEMA 0	POSTOJI MOGUĆNOST 0-5	BLAGA 1	UMERENA 2	IZRAZITA 3
PAMĆENJE	Nema gubitka pamćenja ili slabo nepostojano zaboravljanje	Postojano blago zaboravljanje, parcijalno prisećanje događaja	Umereni gubitak pamćenja; bolje prisećanje skorašnjih događaja; smetnje u svakodnevnim aktivnostima	Izrazit gubitak pamćenja; pamćenje samo dobro naučenog sadržaja, novi sadržaji se brzo zaboravljaju	Izrazit gubitak pamćenja; samo fragmenti sećanja
ORIJENTACIJA	Potpuna orijentacija	Potpuna orijentacija sa blagim nesnaladjenjem u vremenskim relacijama	Umereno nesnalaženje u vremenskim relacijama; orijentacija prema mestu ispitivanja; moguća geografska dezorijentacija	izrazito nesnalaženje u vremenskim relacijama, česta vremenska dezorijentisanost, rede prostorna	Samo orijentacija u odnosu na osobe
PROCENA I SPOSOBNOST REŠAVANJA PROBLEMA	Rešavanje svakodnevnih problema, dobro vođenje posla kao i finansija; dobra procena u odnosu na delanje u prošlosti	Blago oštećenje sposobnosti rešavanja problema i sposobnosti uviđanja sličnosti i razlika	Umereno oštećenje sposobnosti rešavanja problema i sposobnosti uviđanja sličnosti i razlika, sačuvano socijalno prosuđivanje	Izrazito oštećenje sposobnosti rešavanja problema i sposobnosti uviđanja sličnosti i razlika, oštećeno socijalno prosuđivanje	Nemogućnost donošenja sudova i rešavanja problema
DRUŠTVENA ULOGA, AKTIVNOSTI, DRUŠTVENI ŽIVOT	Nezavisno funkcionisanje na uobičajenom nivou rada, mogućnost obavljanja kupovine, dobrovoljnog preuzimanja poslova i postoji socijalna interakcija	Blago oštećenje ovih aktivnosti	Nemogućnost obavljanja ovih aktivnosti iako postoji vezanost za neke od njih; na uobičajenom pregledu izgleda normalno	Nema izgleda za nezavisno funkcionisanje van kuće Izgleda dovoljno dobro da se izvodi van kuće	Nema izgleda za nezavisno funkcionisanje van kuće Izgleda suviše bolesno da bi se izvodio(la) van kuće
KUĆA I HOBIJI	Život u kući, hobiji i intelektualne radnje dobro očuvane	Život u kući, hobiji i intelektualne radnje veoma blago oštećene	Blago ali definitivno oštećenje funkcionisanja u kući; teško obavljanje težih kućnih poslova	Samo obavljanje jednostavnih kućnih poslova, veoma ograničene intelektualne radnje, slabo očuvane	Nema značajnu ulogu u kući
MOGUĆNOST VOĐENJA RAČUNA O SAMOM SEBI	Potpuno sposoban(a) da vodi računa o sebi	Potuno sposoban(a) da vodi računa o sebi	Neophodno je navođenje od strane neke druge osobe	Neophodna pomoć u oblačenju, higijeni i čuvanju privatne imovine	Neophodna još veća pomoć, često nekontrolisano mokrenje

BODOVI UPUĆUJU NA PROPADANJE KOJE VODI KA KOGNITIVNOM DEFICITU SAMO U ODNOSU NA PRETHODNI UOBIČAJEN NIVO FUNKCIONISANJA OSOBE

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

PITANJA ZA OSOBU KOJA DAJE INFORMACIJE O ISPITANIKU VEZANA ZA PAMĆENJE :

1. Da li on/ona ima problema sa pamćenjem?

Da Ne

1a. Ako da , da li je taj problem postojan, dosledan, stalan?

Da Ne

2. Da li ona/on može da se priseti skorašnjih događaja?

Obično može ponekad retko

3. Da li on/ona može da zapamti kraću listu stvari (na primer za kupovinu) ?

Obično može ponekad retko

4. Da li je bilo nekih problema sa pamćenjem tokom prošle godine?

Da Ne

5. Tokom prošlih godina da li su problemi sa pamćenjem remetili obavljanje svakodnevnih aktivnosti

Da Ne

6. Da li on/ona zaboravljaju važne događaje (na primer putovanje, zabava, neko porodično venčanje) nekoliko nedelja nakon tih događaja?

Obično može ponekad retko

7. Da li zaboravlja ključne momente tih događaja?

Obično može ponekad retko

8. Da li on/ona zaboravljaju važne podatke iz dalje prošlosti (na primer datum rođendana, venčanja, mesto zaposlenja)?

Obično može ponekad retko

9. Recite mi nešto o nekim skorašnjim događajima koje bi on/ona trebala da se seti.(za kasnija testiranja obezbediti podatke kao što su mesto tog događaja, deo dana, učesnici,

koliko dugo je događaj trajao, kada se završio, kako su ispitanik i ostali učesnici stigli do mesta događaja).

Posle jedne nedelje: _____

Posle jednog meseca: _____

10. Kada je on/ona rođen/a?

11. Gde je rođen/a?

12. Koji je poslednji obrazovni nivo koji je on/ona postigla?

13. Koji je bio njegovo/njeno zanimanje (ili suprugov/suprugin posao ako ispitanik nije bio zaposlen)?

14. Koji je bio njegov/njen poslednji veliki posao (ili suprugov/suprugin posao ako ispitanik nije bio zaposlen)?

15. Kada su se on/ona penzionisali (ili partner) i zašto?

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

Orijentaciona pitanja za osobu koja daje informacije o ispitaniku:

Koliko često on/ona zna tačan

1. Datum u mesecu?

obično zna ponekada retko ne zna

2. Mesec?

obično zna ponekada retko ne zna

3. Godinu?

obično zna ponekada retko ne zna

4. Dan u nedelji?

obično zna ponekada retko ne zna

5. Da li on/ona ima problema sa vremenskim relacijama (snalaženje u dimenziji vremena, kada su se događaji odigrali jedni u odnosu na druge)?

- obično zna ponekada retko ne zna

6. Da li se on/ona snalaze u njima poznatim ulicama?

- obično zna ponekada retko ne zna

7. Koliko često se on/ona snalazi u pronalaženju puta od mesta do mesta van njegovog/njenog kraja u kome žive?

- obično zna ponekada retko ne zna

8. Da li on/ona uspevaju da se snađu u kućnom okruženju?

- obično zna ponekada retko ne zna

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE

RADNI LIST

Pitanja koja ispituju sposobnost prosuđivanja i rešavanja problema ispitanika (za osobu koja daje informacije o ispitaniku)

1. Kada biste trebali da procenite njegovu/njenu sposobnost rešavanja problema u sadašnjosti, da li bi je okarakterisali kao:

- dobru kao i ranije što je bila
- dobru, ali ne kao pre
- prihvatljivu
- siromašnu
- bez bilo kakve sposobnosti za rešavanje problema

2. Opišite njegovu/njenu sposobnost da manipuliše sa manjom količinom novca (sitninom, bakšišem,..)

- bez problema
- ima problema
- veoma teško

3. Opišite njegovu/njenu sposobnost da izvrši neke komplikovane novčane ili poslovne transakcije (plaćanje računa, provera stanja na računu,..)

- bez problema
- ima problema
- veoma teško

4. Da li je on/ona sposobna da izađe na kraj sa manjim nezgodama (kvarovima) u kući

- da, kao i ranije
- teže nego ranije zbog otežanog razmišljanja(snalaženja)
- teže nego ranije zbog nekog drugog razloga (navesti zbog čega)

5. Da li on/ona mogu da shvate određene situacije ili objašnjenja koja im se daju?

- obično da
- ponekada
- retko kada
- ne znam

6. Da li se on/ona ponaša u skladu sa socijalnom situacijom ili socijalnom interakcijom u kojoj se nalazi (u odnosu na ranije ponašanje)? Ovo pitanje treba da opiše ispitanikovo ponašanje, a ne pojavu.

- obično da
- ponekada
- retko
- ne znam

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

Pitanja vezana za društvenu ulogu i aktivnosti ispitanika (za osobu koja daje informacije o ispitaniku)

Zanimanje ispitanika

1. Da li je ispitanik i dalje zaposlen?

Ako nije podesno (pogodno) preći na pitanje broj 4

Ako je odgovor da, na pitanje 3 da ne nije podesno

Ako je odgovor ne, na pitanje 2

2. Da li su problemi sa pamćenjem i mišljenjem doprineli ispitanikovo odluci da se penzionise? (nastaviti sa pitanjem br.4)

- da
- ne
- ne znam

3. Da li ispitanik ima značajnih teškoća na poslu zbog teškoća u razmišljanju i pamćenju?

- skoro nikada ili retko
- ponekada
- obično da
- ne znam

Društvene aktivnosti

4. Da li je on/ona ikada vozio/la kola? da ne

Da li ispitanik i sada vozi kola? da ne

Ako ne, da li je to zbog problema sa pamćenjem i razmišljanjem? da ne

5. Ako on/ona i dalje vozi, da li postoje problemi ili rizik zbog problema u razmišljanju? da ne

6. Da li je on/ona sposoban/a da sam/a obavlja kupovinu?

- retko ili skoro nikada (mora da neko bude s njim/njom u kupovini bilo kog tipa)
- ponekada (kupovina samo ograničenog broja namirnica, kupuje duple namirnice ili zaboravlja određene)

- obično da
- ne znam

7. Da li je on/ona sposoban/a da samostalno obavlja aktivnosti van kuće?

- retko ili skoro nikada (ne može da realizuje aktivnosti bez pomoći)
- ponekada (ograničeni spektar svakodnevnih aktivnosti, odlazak u crkvu, kozmetički salon,..)
- obično da (učešće u značajnim aktivnostima, na primer glasanje)
- ne znam

8. Da li se on/ona vodi na neka društvena dešavanja van kuće? da ne

Ako ne, zašto? _____

9. Da li bi običan posmatrač pomislio na osnovu ispitanikovog ponašanja da je ispitanik bolestan? da ne

10. Ako je u domu za stare, da li učestvuje u društvenim aktivnostima u okviru njega?

- da ne

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

Pitanja vezana za kućni život i hobije ispitanika(za osobu koja daje informacije o ispitaniku)

1a. Kakve promene su se javile u ispitanikovom obavljanju kućnih obaveza?

1b. Šta on/ona može i dalje da dobro uradi u kući?

2a. Kakve su promene nastale u bavljenju ispitanika nekim svojim hobijem?

2b. Šta još uvek uspešno obavlja vezano za svoj hobi?

3. Ako je u domu za stare, šta još uvek može dobro da uradi vezano za hobije i kućne poslove?

Svakodnevne aktivnosti(Blessed-ova skala demencije)

4. Sposobnost obavljanja kućnih poslova bez problema veoma teško

5. On/ona je sposobna da obavlja kućne poslove na kom od navedenih nivoa:

- bez značajnog funkcionisanja (jednostavne aktivnosti kao što je spremanje kreveta ali uz superviziju)
- obavljanje samo ograničenog broja aktivnosti (sa povremenom supervizijom, aktivnosti kao što je pranje sudova sa prihvatljivom čistoćom na kraju pranja, serviranje stola,..)
- obavljanje samostalno nekih aktivnosti (korišćenje raznih uređaja kao što je usisivač, priprema jednostavnih jela,..)
- obavljanje svakodnevnih aktivnosti ali ne na uobičajenom nivou
- normalno funkcionisanje

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

Pitanja vezana za sposobnost ispitanika da vodi računa o samom sebi (za osobu koja daje informacije o ispitaniku

A. Oblačenje

(Bllesed-ova skala demencije)

B. Kupanje,doterivanje

C. Hranjenje

D. Sfinkter kontrola

(Blessed-ova skala demencije)

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE RADNI LIST

Pitanja za ispitanika vezana za njegovo pamćenje:

1. Da li imate problema sa pamćenjem ili mišljenjem? da ne

2. Pre nekoliko trenutaka vaš partner (rođak,..) mi je pričao o nekim događajima (doživljajima) koji su Vam se u skorije vreme izdešavali. Da li biste mi vi rekli nešto o njima? (pomozite oko nekih podataka ako je potrebno kao što su datum određenog događaja, mesto, učesnici, koliko je događaj trajao, kako se završio i kako su učesnici došli na mesto događaja).

Posle 1 nedelje

1.0- veći deo tačno opisan _____

0,5 _____

0,0- netačna većina opisanog _____

Posle 1 meseca

1.0- veći deo tačno opisan _____

0,5 _____

0,0- netačna većina opisanog _____

3. Sada ću Vam reći ime i adresu da zapamtite na nekoliko minuta. Ponavljajte ime i adresu za mnoge (ponavljati dok se rečenica ispravno ne ponovi kroz maksimum tri pokušaja)

Elementi	1	2	3	4	5
	Marko	Đurić	Simina	25	Beograd
	Marko	Đurić	Simina	25	Beograd
	Marko	Đurić	Simina	25	Beograd

(podvući elemente koji su tačno ponavljeni u svakom od ponavljanja)

4. Kada ste rođeni? _____

5. Gde ste rođeni? _____

6. Koji je poslednji nivo obrazovanja koji ste ostvarili?

Naziv_____

Mesto_____

Nivo obrazovanja_____

7. Koji je bilo vaše zanimanje (ili partnerovo ukoliko nij radio/la)?_____

8. Koji je bio vaš poslednji značajniji posao u okviru vašeg zanimanja (ili partnerov ukoliko nije radio/la)?_____

9. Kada ste se penzionisali(ili partner)?_____

10. Ponovite mi sada ime i adresu koju sam Vam rekao/la da zapamtite?

Elementi	1	2	3	4	5
	Marko	Đurić	Simina	25	Beograd

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE

RADNI LIST

Pitanja za ispitanika vezana za njegovu orijentaciju:

1. Koji je danas datum? tačno netačno
2. Koji je dan u nedelji? tačno netačno
3. Koji je mesec? tačno netačno
4. Koja je godina? tačno netačno
5. Koje je ime mesta na kome se sada nalazimo? tačno netačno
6. U kom se gradu sada nalazimo? tačno netačno
7. Koliko je sati? tačno netačno
8. Da li ispitanik zna ko je davao podatke o njemu? (po vašoj proceni)
 tačno netačno

KLINIČKA SKALA DEMENCIJE

RADNI LIST

Pitanja za ispitanika vezana za njegovu sposobnost rešavanja problema i prosuđivanja(suđenja, procene):

» Po čemu su sledeće stvari slične?«

Ispitanikov odgovor

1. repa i karfiol

(0- povrće)

(1- žive stvari, stvari koje se kuvaju, dodaju se u hranu)

(2- odgovori ne govore o bilo kakvim sličnostima, navodi razlike)

2. sto i polica

(0- nameštaj, kancelariski nameštaj, oba mogu da služe za držanje knjiga)

(1- od drveta su, imaju noge)

(2- odgovori ne govore o bilo kakvim sličnostima, navodi razlike)

Razlike

»Po čemu se razlikuju sledeće stvari?«

Ispitanikov odgovor

3. laž i greška

(0- laž je namerna, a greška je slučajna

(1- jedno je loše, a drugo je dobro, ili objašnjava samo jedan od navedenih pojmova)

(2- sve ostalo, navodi sličnosti)

4. reka i kanal

(0- prirodno naspram veštačkog)

(2- sve ostalo)

Aritmetika

5. Koliko ima petoparaca u 1000 dinara? tačno netačno
6. Koliko ima desetoparaca u 450 dinara? tačno netačno
7. Oduzmite 3 od 20 i nastavite da oduzimate po tri sve do nule?
 tačno netačno

Prosudivanje(procena, sudenje)

8. Kada ste biste stigli u nepoznati grad kako biste kontaktirali svog prijatelja kog želite da vidite?

(0- u telefonskom imeniku, zvati zajedničkog prijatelja)

(1- zvati policiju, zvati 988)

(2- bez jasnih odgovora)

9. Ispitanikova procena odnosno svesnost svoga stanja i situacije u kojoj se nalazi kao i razloga zašto je na proceni(iako se to već možda pominjalo, zapišite vašu procenu)

dobra samoopažanje delimična samosvesnost veoma mali uvid u svoje stanje

Prilog 8. Faktori konverzije antiparkinsonih lekova u miligramima L- dope [331]

Lek	Faktor konverzije (mg x)
L- dopa	x 1
L-dopa sa kontrolisanim oslobađanjem	x 75
Entakapon	L-dopa x 0.33
Pramipeksol	x 100
Ropinirol	x 20
Selegilin	x 10
Rasagilin	x 100
Amantadin	x 1
Bromokriptin	x 10

Biografija autora

Mirjana Petrović rođena 13.04.1973. godine u Kragujevcu.

Završena osnovna i srednja medicinska škola u Kragujevcu. Diplomirala na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Kragujevcu 23.01.1998. godine. Nakon diplomiranja u narednih godinu dana tokom obavljanja pripravničkog staža radila u Centru za neurologiju, KC Kragujevac u zvanju naučnog saradnika Medicinskog Fakulteta u Kragujevcu. U periodu novembar 1999.- avgust 2002.godine radila u Službi Hitne Medicinske pomoći Doma Zdravlja u Kragujevcu.

Od 01.08.2002. godine zaposlena u Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Kragujevac.

Specijalizaciju neurologije na Medicinskom Fakultetu u Beogradu započela 01.04.2001. godine i specijalistički ispit položila 19.05.2005. godine sa odličnom ocenom.

Tokom 2006. godine završena šestomesečna edukacija elektromioneurografije u Klinici za neurologiju, KC Srbije u Beogradu.

Tokom 2011. godine završena edukacija aplikacije Botoksa u neurološkim oboljenjima u Klinici za neurologiju, KC Srbije u Beogradu.

Od januara 2013.godine obavlja funkciju šefa Odseka za neuropsihologiju i demencije Odeljenja za neurodegenerativne bolesti, Klinike za neurologiju, KC Kragujevac.

Magistrirala 11.07.2008. godine na Medicinskom Fakultetu u Beogradu sa temom **Demencija u Parkinsonovoj bolesti - učestalost u kliničkoj populaciji** (mentor: prof.dr Elka Stefanova).

Članstva: Srpsko lekarsko društvo (SLD); Društvo mladih neurologa Srbije (DMNS); Evropska federacija neuroloških društava (EFNS); Udruženje za poremećaj pokreta (MDS).

Govori engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Mirjana Petrović _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, ____20.06.2016._____

Mirjana Petrović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Mirjana Petrović _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **_Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u
Parkinsonovoj bolesti_**_____

Mentor _____ Prof. Dr Elka Stefanova _____

Potpisani _____ Mirjana Petrović _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 20.06.2016. _____

Mirjana Petrović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Dugoročno praćenje motornih i nemotornih simptoma u Parkinsonovoj bolesti

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, ____20.06.2016._____

Ljiljana Petrović

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.