

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FARMACEUTSKI FAKULTET

Branislava S. Radojević

**KORELACIJA ODABRANIH GENETIČKIH  
POLIMORFIZAMA I KOMPLIKACIJA  
DUGOTRAJNE PRIMENE LEVODOPE KOD  
OSOBA KOJE BOLUJU OD  
PARKINSONOVE BOLESTI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Branislava S. Radojević

**THE CORRELATION OF SELECTED  
GENETIC POLYMORPHISMS AND  
COMPLICATIONS OF LONG-TERM USE  
OF LEVODOPA IN INDIVIDUALS WITH  
PARKINSON'S DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022.

## **PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE**

### **Mentori:**

Prof. dr Miroslav Savić, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Prof. dr Nataša Dragašević Mišković, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

### **Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:**

1. Dr Ivan Jančić, docent, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
2. Dr Marina Svetel, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
3. Dr Igor Petrović, docent, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

**Datum odbrane:**

*Ovo istraživanje je urađeno na Klinici za neurologiju, UKCS u Beogradu.*

*Pre svega, zahvalnost dugujem Akademiku Prof. dr Vladimiru Kostiću na mogućnosti da obavljam istraživanje na Klinici za neurologiju i na inspiraciji kojom me je nadahnuo još tokom specijalističkog staža. Od Vas je sve počelo.*

*Potom, veliku zahvalnost dugujem Prof. dr Nataši Dragašević-Mišković na ukazanom poverenju, na pomoći i svesrdnom zalaganju u svima fazama ovog istraživanja.*

*Prof. dr Miroslavu Saviću se zahvaljujem na posvećenosti, strpljenju, korisnim savetima, podršci i pomoći koju je nesebično pružao.*

*Zahvaljujem se Doc. dr Ivanu Jančiću na prijateljskim savetima i podršci od samog početka naše saradnje.*

*Veliko hvala dugujem Prof. dr Dejani Stanisavljević na pomoći vezanoj za statističku obradu podataka, na beskrajnom strpljenju i na svom izdvojenom vremenu koje mi je posvetila.*

*Zahvaljujem se kolegama iz Laboratorije za genetičku i molekularnu dijagnostiku neuroloških bolesti, Valeriji Dobričić, Mariji Branković i Ani Marjanović na marljivom radu vezanom za genetičko testiranje.*

*Hvala Dr Andoni Milovanović na pomoći u prikupljanju i obradi pacijenata.*

*Veliko hvala svim osobama obolelim od Parkinsonove bolesti koji su pristali da budu deo ovog istraživanja.*

*Zahvalnost dugujem i mom malom timu koji je navijao za mene sve vreme, suprugu Ivanu, na bezrezervnoj podršci i razumevanju i sinovima, Dimitriju i Vukašinu, najvećoj inspiraciji na ovom dugom putu.*

*Mami i tati veliko hvala za sve što su mi omogućili.*

*Beograd, 2022.*

*Branislava S. Radojević*

*Posvećeno baki Bosiljki koja je bolovala od Parkinsonove bolesti*

## SAŽETAK

Polimorfizmi u različitim genima koji učestvuju u metabolizmu i transportu dopamina proučavani su u vezi sa pojavom neželjenih efekata primene levodope kod osoba koje boluju od Parkinsonove bolesti (PB), ali još uvek ne postoje konzistentni podaci. Naš cilj je bio da ispitamo korelaciju između odabranih polimorfizama *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena i pojave komplikacija dugotrajne primene levodope poput diskinezija, halucinacija i psihoze. U studiju je bilo uključeno 234 bolesnika koji boluju od idiopatske PB, koji su na početku pojave motornih simptoma imali  $\geq 40$  godina starosti i koji su bar 2 godine bili na terapiji levodopom. Svaki pacijent je podvrgnut detaljnom neurološkom pregledu, kognitivnoj i bihevioralnoj proceni. Vršena je genotipizacija za tri polimorfizma u *DRD2* genu (rs2283265, rs1076560, rs6277), dva polimorfizma u *ANKK1* genu (rs1800497 i rs2734849) i jedan polimorfizam u *COMT* genu (Val158Met, rs4680). Takođe, određivan je broj ponovaka u 3'UTR regionu *DAT* gena. Od ukupnog broja ispitanika, diskinezije su bile prisutne kod 51,3%, halucinacije su se javile kod 41,9%, a psihoza kod 43,2% obolelih ispitanika. Homozigoti za alel niske COMT aktivnosti bili su udruženi sa značajno većom učestalošću diskinezija. Polimorfizam rs2734849 *ANKK1* gena indukovao je vulnerabilnost za pojavu halucinacija kod obolelih ispitanika. Nosioi GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena i AA genotipa rs6277 *DRD2* gena imali su 2,2, odnosno 2,3 puta veći rizik od pojave psihoze u PB. Pored prethodne izloženosti dopaminergičkim lekovima, motornog statusa, depresije i anksioznosti, kao dobro utvrđenih kliničkih faktora rizika za razvoj psihoze, GG rs2734849 *ANKK1* mogao bi, takođe, biti faktor od uticaja, što zahteva potvrdu u budućim longitudinalnim studijama.

**Ključne reči:** Parkinsonova bolest, levodopa, genetički polimorfizmi, *COMT*, *DRD2*, *ANKK1*, *DAT* geni.

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Farmakologija

## **ABSTRACT**

Polymorphisms in genes involved in dopamine metabolism and transport have been studied concerning the occurrence of side effects of levodopa in patients with Parkinson's disease (PD), but there is no consistent data. We aimed to examine the correlation between selected polymorphisms of the *COMT*, *DRD2*, *ANKK1*, and *DAT* genes and the occurrence of complications of long-term use of levodopa such as dyskinesias, hallucinations, and psychosis. The study included 234 PD patients who were  $\geq 40$  years old at disease onset and on levodopa therapy for at least two years. Each patient underwent a detailed neurological examination and cognitive and behavioral assessment. Genotyping of three polymorphisms in the *DRD2* gene (rs2283265, rs1076560, rs6277), two polymorphisms in the *ANKK1* gene (rs1800497 and rs2734849), and one polymorphism in the *COMT* gene (Val158Met, 151 rs4680) was done. Also, a variable number of tandem repeats polymorphism in the 3'UTR region of the *DAT* gene was determined. Of the participants, dyskinesias were present in 51.3%, hallucinations occurred in 41.9%, and psychosis in 43.2% of patients. Homozygotes for the allele of low COMT activity were associated with a significantly higher incidence of dyskinesias. The rs2734849 *ANKK1* gene polymorphism induced vulnerability to hallucinations in PD patients. Carriers of GG genotype rs2734849 *ANKK1* gene and AA genotype rs6277 *DRD2* gene had a 2.2 and 2.3 times higher risk of developing psychosis in PD, respectively. Besides previous exposure to dopaminergic drugs, impairment of motor status, depression, and anxiety, as well-established clinical risk factors for PDP development, GG rs2734849 *ANKK1* could also be a contributing factor that requires addressing by future longitudinal studies.

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa, genetic polymorphisms, *COMT*, *DRD2*, *ANKK1*, *DAT* genes.

**ACADEMIC EXPERTISE:** Medicine

**FIELD OF ACADEMIC EXPERTISE:** Pharmacology

# SADRŽAJ

<b>I UVOD</b>	1
<b>1. Parkinsonova bolest</b>	2
1.1. Epidemiologija PB	2
1.2. Patologija, patogenezna i etiologija PB	2
1.3. Klinička slika PB	4
1.3.1. Kardinalni motorni znaci PB	4
1.3.2. Ostale motorne manifestacije PB	6
1.3.3. Nemotorne manifestacije PB	7
1.3.3.1. Neuropsihijatrijski poremećaji u PB	8
1.3.3.1.1. Halucinacije i psihoza u PB	9
1.3.3.1.2. Kognitivni poremećaj i demencija u PB	11
1.3.3.2. Autonomni poremećaji u PB	12
1.3.3.3. Poremećaji spavanja u PB	12
1.3.3.4. Senzorni simptomi i bol	12
1.4. Postavljenje dijagnoze PB	13
1.5. Klinički tok PB	15
<b>2. Farmakoterapija PB</b>	16
2.1. Neurofiziologija dopaminergičkog sistema	16
2.2. Medikamentozna terapija PB	20
2.2.1. Terapija levodopom	20
2.2.1.1. Komplikacije dugotrajne primene levodope	22
2.2.1.2. Motorne komplikacije dugotrajne primene levodope	22
2.2.1.3. Tipovi motornih komplikacija dugotrajne primene levodope	23
2.2.1.4. Levodopom indukovane diskinezije	23
2.2.1.5. Mehanizam nastanka motornih komplikacija izazvanih levodopom	24
2.2.1.6. Fluktuacije nemotornih simptoma u odnosu na primenu dopaminergičke terapije	25
2.2.2. Dopaminski agonisti	26
2.2.3. COMT inhibitori	28
2.2.4. MAO-B inhibitori	28
2.2.5. Zonisamid	29
2.2.6. Istradefilin	30



2.2.7. Amantadin	30
2.2.8. Antiholinergički lekovi	31
2.2.9. Farmakoterapijski protokol PB	31
2.3. Terapija motornih i nemotornih komplikacija	32
2.3.1. Terapija motornih komplikacija	32
2.3.2. Terapija nemotornih simptoma	34
<b>3. Polimorfizmi gena</b>	<b>36</b>
3.1. Polimorfizam rs4680 <i>COMT</i> gena	37
3.2. Polimorfizmi <i>DRD2</i> gena	40
3.3. Polimorfizmi <i>ANKK1</i> gena	41
3.4. Polimorfizam <i>DAT</i> gena	43
<b>II CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>	<b>45</b>
<b>III BOLESNICI, MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA</b>	<b>45</b>
<b>IV REZULTATI ISPITIVANJA</b>	<b>58</b>
<b>A. Demografske i kliničke karakteristike obolelih od PB</b>	<b>58</b>
<b>B. Poređenje grupa obolelih u odnosu na prisustvo komplikacija dugotrajne primene levodope</b>	<b>69</b>
1. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa diskinezijama i grupe obolelih bez diskinezija	69
2. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa halucinacijama i grupe obolelih bez halucinacija	71
3. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa psihozom i grupe obolelih bez psihoze	73
<b>C. Rezultati genotipizacije</b>	<b>75</b>
1. Polimorfizam rs4680 <i>COMT</i> gena	75
2. Polimorfizam rs6277 <i>DRD2</i> gena	77
3. Polimorfizam rs1076560 <i>DRD2</i> gena	79
4. Polimorfizam rs2283265 <i>DRD2</i> gena	80
5. Polimorfizam rs2734849 <i>ANKK1</i> gena	82
6. Polimorfizam rs1800497 <i>ANKK1</i> gena	84
7. Polimorfizam VNTR <i>DAT</i> gena	86

8. Uticaj <i>ANKK1/DRD2</i> haplotipova na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa	88
<b>D. Rezultati logističke regresione analize</b>	92
<b>V DISKUSIJA</b>	97
A. Demografske i kliničke karakteristike grupe ispitanika obolelih od PB	99
B. Demografske, kliničke i terapijske specifičnosti grupe ispitanika sa diskinezijama	101
C. Korelacija između odabranih polimorfizama <i>COMT</i> , <i>DRD2</i> , <i>ANKK1</i> i <i>DAT</i> gena i diskinezija u grupi ispitanika	104
D. Kvantitativni i kvalitativni aspekti halucinacija u grupi ispitanika sa PB	107
E. Demografske, kliničke i terapijske specifičnosti grupe ispitanika sa psihozom	111
F. Korelacija između odabranih polimorfizama <i>COMT</i> , <i>DRD2</i> , <i>ANKK1</i> i <i>DAT</i> gena i pojave halucinacija i psihoza	114
<b>VI ZAKLJUČCI</b>	118
<b>VII LITERATURA</b>	120
<b>VIII LISTA SKRAĆENICA</b>	133
<b>PRILOZI</b>	
<b>BIOGRAFIJA</b>	

## I. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je nazvana u čast Jamesa Parkinsona koji je prvi, pre više od dva veka, u svojoj monografiji “*An Essay on the Shaking Palsy*” opisao osnovne karakteristike ovog oboljenja. PB predstavlja progresivno oboljenje koje se karakteriše degeneracijom i izumiranjem dopaminergičkih neurona u *pars compacta substantiae nigre* (SNc), zbog čega je osnovna biohemijska promena izraziti pad nivoa dopamina u strukturama strijatuma. Ovo ima za posledicu pojavu kardinalnih motornih simptoma PB: tremora, rigiditeta i bradikinezije. Bolesnici imaju i brojne nemotorne simptome poput psihijatrijskih, autonomnih, kognitivnih, poremećaja spavanja, disfunkcije mirisa i bola koji su posledica multitransmiterske prirode PB, odnosno, degeneracije serotonergičkog, noradrenergičkog i holinergičkog sistema. Obnavljanje dopaminergičke aktivnosti davanjem levodope, dopaminskih agonista i inhibitora metabolizma dopamina je osnova farmakološkog lečenja motornih simptoma PB. Levodopa je najefikasniji simptomatski lek u PB baziran na korekciji neurotransmiterskog deficita. Međutim, sa napredovanjem bolesti dolazi do razvoja komplikacija lečenja, pre svega, motornih fluktuacija i diskinezija, ali i psihijatrijskih manifestacija kao što je farmakološka psihoza. Veliki naponi su uloženi kako bi se unapredila terapija PB i time poboljšala klinička slika, smanjio rizik od neželjenih efekata, usporila progresija bolesti i umanjila funkcionalna onesposobljenost pacijenata sa uznapređovalom formom bolesti. Uočene individualne varijacije u odgovoru na antiparkinsonske lekove su dovele do povećanog interesovanja za moguću genetičku komponentu komplikacija dugotrajne primene antiparkinsonske terapije. Dosadašnje studije iz oblasti farmakogenetike o uticaju gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope su pružile kontroverzne rezultate. Potrebna su dalja istraživanja na ovu temu kako bi se došlo do konzistentnijih zaključaka. Određivanje farmakogenetskog profila bolesnika sa PB bi moglo da pomogne u predikciji odgovara na terapiju, što bi otvorilo put personalizovanom lečenju.

# 1. Parkinsonova bolest

## 1.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

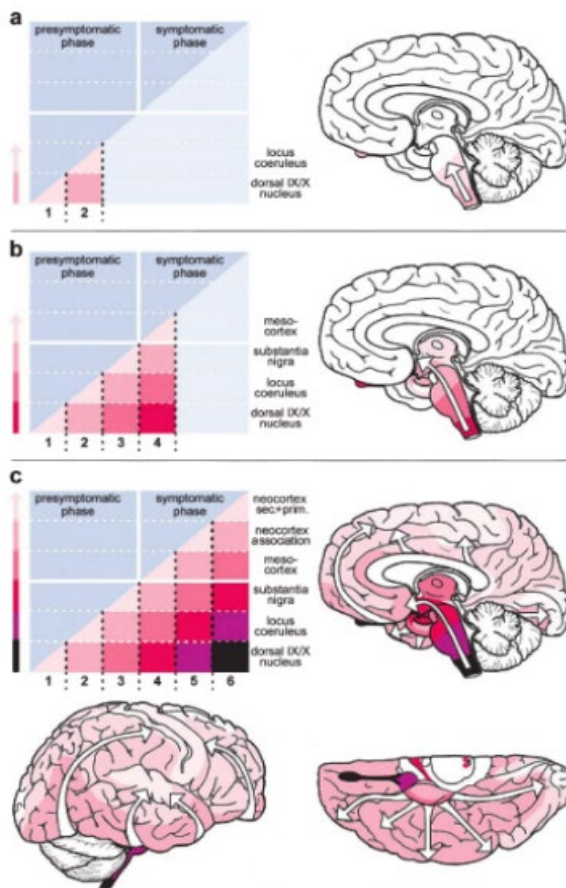
PB je posle Alchajmerove bolesti (AB) drugo po učestalosti neurodegenerativno oboljenje od koga boluje više od 10 miliona ljudi širom sveta<sup>1,2</sup>. Procenjuje se da je incidenca PB između 8 i 18 na 100.000 osoba/god, a prevalenca oko 0,3% opšte populacije<sup>3</sup>. Prevalenca bolesti raste sa godinama starosti, te bolest pogađa 1–3% populacije osoba starijih od 65 godina, odnosno, oko 4% populacije osoba starijih od 80 godina<sup>4,5</sup>. PB se tipično javlja u petoj i šestoj deceniji života<sup>6</sup>. U oko 5-10% slučajeva bolest se ispoljava između 21 i 40 (ponekad 50) godine života što predstavlja PB ranog početka, dok se prvi simptomi kod juvenilne forme bolesti javljaju pre navršene 21. godine života<sup>7</sup>. Rizik za PB je 1,5 puta veći kod muškaraca u odnosu na žene<sup>8</sup>. Idiopatska PB traje u proseku 15-20 godina. Prisustvo demencije je jedan od najjačih prediktora povećanog mortaliteta<sup>9</sup>. Smrt najčešće nastupa zbog komplikacija nepokretnosti, uključujući aspiracionu pneumoniju, plućne infekcije i emboliju pluća.

## 1.2. Patologija, patogeneza i etiologija Parkinsonove bolesti

Glavne patološke karakteristike PB su degeneracija neurona unutar *pars compacta* supstance nigre (SN) i prisustvo Lewy-jevih tela (LT) u preostalim nigralnim neuronima. LT predstavljaju agregate neurofilamenata iz citosola koji nastaju nakon oštećenja neurona. Glavna komponenta LT je  $\alpha$ -sinuklein, zbog čega se PB smatra sinukleinopatijom<sup>4</sup>. Mehanizmi koji su uključeni u nastanak bolesti su brojni i kompleksni, a kao najvažniji navode se agregacija proteina i poremećaj mehanizama njihove degradacije, mitohondrijalna disfunkcija, oksidativni stres, inflamacija i lizozomska disfunkcija. Smatra se da disfunkcija ubikvitinsko-proteazomnog sistema (UPS), odgovornog za unutarćelijsku proteolizu i uklanjanje proteina pogrešne konformacije, dovodi do abnormalne agregacije proteina, uključujući i  $\alpha$ -sinuklein koji je glavna komponenta LT. Veza između UPS-a i neurodegeneracije je potvrđena otkrićem mutacija gena koji kodiraju nekoliko proteina UPS u PB<sup>4,10</sup>.

Patofiziološki, PB karakteriše manjak dopamina u nivou bazalnih ganglija (BG), a posebno u putamenu gde se nigrostrijatna vlakna projektuju. U trenutku pojave prvih motornih simptoma bolesti, ovaj deo mozga je izgubio 50% svojih neurona, a nivoi dopamina

u strijatumu su smanjeni za preko 80% svojih normalnih vrednosti<sup>11</sup>. Međutim, patološki proces nije ograničen samo na navedeni region SN, već se značajan gubitak neurona javlja i u locus coeruleusu, dorzalnog jedru n. vagusa, raphe jedrima, Majnertovom jedru i ventrotegmentalnoj arei. Braak i saradnici su pratili distribuciju LT u različitim fazama PB i uočili specifičan model širenja patološkog procesa. Najranije dokumentovane patološke promene u PB primećene su u produženoj moždini i olfaktornom bulbusu<sup>12,13</sup>. Ove rane faze bolesti (faza 1 i 2 po Braak-u) su presimptomatske. Sa napredovanjem bolesti, patološki proces zahvata SN, a potom područja srednjeg mozga i basal forebrain-a (faza 3 i 4 po Braak-u). Konačno, neurodegenerativni proces poprima najšire razmere i širi se na čitav neokorteks<sup>4,12,13</sup>.



**Slika 1.** Stadijumi PB prema Braak-u. **a.** U stadijumu 1 lezije su prisutne u olfaktornom bulbusu, prednjem olfaktornom jedru i dorzalnog delu n. vagusa. U stadijumu 2, lezije se vide u locus coeruleusu, gigantocelularnom retikularnom jedru i nc.raphe caudalis-u. **b.** U stadijumu 3 promene zahvataju amigdalna, holinergička jedra basal forebrain-a i SNpc. Korteks mozga je prvi put zahvaćen u stadijumu 4, počevši od anteromedijalnog temporalnog mezokorteksa. **c.** U stadijumu 5 i 6 promene zahvataju neokorteks. Preuzeto i adaptirano iz Braak i sar., 2003.<sup>12</sup>

Uzrok PB je nepoznat u većini slučajeva. U oko 5 do 10% slučajeva postoji porodični obrazac nasleđivanja. Do danas je identifikovano 13 gena, odnosno, toliko proteinskih produkata odgovornih za nastanak PB<sup>14</sup>. Sporadično ispoljavanje bolesti predstavlja posledicu kompleksnih interakcija genetskih faktora i faktora sredine<sup>14</sup>. Stav da PB može biti izazvana nekim faktorom iz spoljašnje sredine je proistekao iz podataka o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) indukovanom parkinsonizmu koji se klinički gotovo ne razlikuje od idiopatske PB. Autopsijski nalazi ovih pacijenata su pokazali prisustvo degeneracije nigrostrijatnih puteva, ali bez prisustva LT koji su glavni patološki marker PB<sup>15</sup>. Do danas je razmatran uticaj velikog broja spoljašnjih faktora na razvoj bolesti. Proces starenja je označen kao jedan od osnovnih faktora rizika, a ostali faktori životnog okruženja za koje se nedosledno izveštava da modulišu rizik za razvoj bolesti su: ruralni život, izloženost pesticidima, herbicidima, teškim metalima, bunarska voda, ponavljana trauma glave<sup>8,16,17,18</sup>. Suprotno ovome, postoje podaci o faktorima koji imaju protektivan učinak kao što su pušenje, kofein, crni čaj, nesteroidni antiinflamatorni lekovi<sup>14,19,20</sup>.

### **1.3. Klinička slika Parkinsonove bolesti**

#### **1.3.1. Kardinalni motorni znaci Parkinsonove bolesti**

Kardinalni motorni znaci PB su bradikinezija, rigiditet i tremor u miru. Posturalna nestabilnost se smatra kardinalnim znakom, ali ona nije specifična za ranu fazu PB kada pre ukazuje na atipičan parkinsonizam<sup>21</sup>. Motorni simptomi počinju asimetrično i postepeno zahvataju drugu stranu tela, ali strana na kojoj je bolest počela u daljem toku ostaje teže zahvaćena. U retkim slučajevima bolest može da počne simetričnim ispoljavanjem.

**Bradikinezija** podrazumeva usporenost i siromaštvo spontaninih pokreta i progresivno smanjenje brzine i amplitude repetitivnih pokreta<sup>21</sup>. U početku se manifestuje teškoćama sa zakopčavanjem dugmadi i vezivanjem pertli, progresivnim smanjivanjem slova tokom pisanja (mikrografija), smanjenom psihomotornom ekspresijom lica (hipomimija, „lice igrača pokera“), monotonim i hipofonim govorom. Drugi specifični znaci hipo/bradikinezije uključuju: retko treptanje, dizartriju, palilaliju, tahifemiju, probleme sa gutanjem i curenjem pljuvačke, teško obavljanje brzih ponavljanih pokreta (pronacija-supinacija), teško ustajanje iz stolice, spor hod sa vučenjem nogu i kratkim koracima, redukovane sinkinetske pokrete ruku tokom hoda<sup>21-23</sup>.

**Rigiditet** predstavlja povišen otpor mišića tokom vršenja pasivnih pokreta u zglobu. Oseća se ili ujednačeno tokom čitavog pasivnog pokreta (fenomen „olovne cevi“) ili se naizmenično povećava i smanjuje u kratkim intervalima (fenomen „zupčastog točka“). Javlja se i u proksimalnim i u distalnim zglobovima, podjednako zahvata agonističke i antagonističke mišiće, zbog čega bolesnici imaju karakterističan položaj tela: semiflektirana glava, polusavijen trup, ruke i noge<sup>21,22</sup>. Ukoliko je odsutan ili blag tokom ispitivanja, rigiditet se može pospešiti voljnom aktivacijom kontralateralnog ekstremiteta (Fromentov fenomen). Rigiditet dovodi do smanjenja obima pokreta u zglobovima, teškoća pri okretanju u krevetu tokom noći i bolova<sup>22</sup>. „Sindrom zamrznutog ramena“ se može javiti kao prvi simptom kod 8% PB pacijenata i može dve godine prethoditi pojavi tipičnih simptoma PB<sup>23</sup>.

Za PB je karakterističan **tremor u miru** (4-6Hz), koji gotovo po pravilu počinje unilateralno, najčešće na rukama i prevashodno distalno. Parkinsoni tremor se može javiti i na usnama, bradi, vilici, nozi, dok je tremor na glavi, za razliku od esencijalnog tremora, izuzetno redak. Njegovo relativno stereotipno ispoljavanje na rukama asocira na „brojanje novca“, „pravljenje pilula“, mada se može ispoljiti i kao pronacija i supinacija i fleksija i ekstenzija prstiju. Barem u početnim fazama bolesti, tremor tipično nestaje tokom izvođenja pokreta i spavanja i može značajno da fluktuiru u amplitudi u zavisnosti od mentalne aktivnosti ili voljnih pokreta drugih ekstremiteta<sup>21,22</sup>. Čist tremor u miru je redak, češća je njegova kombinacija sa posturalnim ili kinetičkim tremorom. Posebno se opisuje posturalni tremor koji se javlja nakon latence od zauzimanja određenog položaja koja prosečno traje 10 sekundi i ima iste elektrofiziološke karakterističke kao u tremor u miru (*re-emergent* tremor u miru)<sup>21,22</sup>. Tremor u PB nije čisto „dopaminergički znak“ i težina tremora ne korelira sa stepenom deficita dopamina u strijatumu<sup>24</sup>. Terapija levodopom i dopaminskim agonistima ima slabiji efekat na tremor u odnosu na bradikineziju i rigiditet.

**Posturalna nestabilnost** se javlja usled gubitka posturalnih refleksa i obično se ispoljava u kasnijim stadijumima bolesti<sup>21,25</sup>. Posturalna nestabilnost je važan uzrok padova. Faktori koji doprinose posturalnoj nestabilnosti su: ortostatska hipotenzija, diskinezije, slabo reagovanje na antiparkinsonu terapiju, poremećaji hoda, mišićna slabost u nogama, smanjena sposobnost integracije vizuelnih, vestibularnih i proprioceptivnih signala uslovljena godinama života<sup>26,27</sup>. Gubitak holinergičkih neurona u *nc. tegmenti pedunculopontinus* (PPN) korelira sa stepenom posturalne nestabilnosti<sup>28</sup>. Rano tokom bolesti posturalna nestabilnost može da se poboljša uz dopaminergičke lekove (poboljšanje rigiditeta i bradikinezije), dok je u uznapređovalim stadijumima odgovor na terapiju slab ili izostaje.

### 1.3.2. Ostale motorne manifestacije Parkinsonove bolesti

Pored kardinalnih motornih simptoma, oboleli se susreću i sa poremećajima hoda, motornim blokovima u hodu, padovima, poremećajima govora i gutanja, posturalnim deformitetima<sup>21,22</sup>.

**Hod u PB** je spor, ukočen i kratkim koracima. Bolesnik ne odiže noge od podloge (tzv. „magnetni hod“), otežano se okreće i menja pravac kada čini mnoštvo malih, opreznih koraka. Pri hodu izostaju udruženi pokreti mahanja rukama koji su barem u početnim fazama bolesti izraženije redukovani na jednoj strani<sup>22</sup>. Bolesnici drže lako flektirana kolena i glavu nagnutu napred, ponekad se pri hodu bolesnik sve više savija put napred (anteropulzija), a sitni koraci se povremeno neprirodno ubrzavaju (festinacija)<sup>22</sup>.

**Motorni blokovi u hodu** (engl. *freezing of gate*) su kratke i iznenadne epizode nemogućnosti da se inicira ili nastavi hod<sup>29</sup>. Obično traju manje od 10 sekundi, nakon čega je pacijent u stanju da nastavi nameravanu motornu aktivnost<sup>30</sup>. Pacijenti ga obično opisuju kao „osećaj da su stopala zalepljena za pod“. *Freezing* se uglavnom javlja u uznapredovalim fazama PB kada je prisutan kod oko 50% pacijenata. Njegova pojava u ranim fazama PB je retka i budi sumnju na dijagnozu drugih parkinsonskih sindroma, poput progresivne supranuklearne paralize (PSP). Postoji pet različitih tipova *freezing*-a: (1) oklevanje na startu (bolesnik nije u stanju da započne hod), (2) oklevanje prilikom okretanja, (3) oklevanje pri prolasku kroz uske prostore, (4) oklevanje pred ciljem i (5) oklevanje prilikom hoda na otvorenom prostoru<sup>21</sup>. Tačna patofiziologija *freezing*-a još uvek nije upotpunosti poznata. U nastanak *freezing*-a su uključeni brojni regioni CNS-a poput primarnog motornog korteksa, suplementarnog motornog područja, parijetalnog korteksa, BG, subtalamičkog jedra, mesencefaličnog lokomotornog regiona i malog mozga<sup>31</sup>. Prisustvo i težina *freezing*-a su u vezi sa dužinom trajanja i stadijumom bolesti, akinetsko-rigidnom formom bolesti, diskinezijama, kognitivnim oštećenjem, poremećajem spavanja, halucinacijama, depresijom i anksioznošću<sup>32-37</sup>. *Freezing* koji se javlja u *on* periodu obično ne reaguje na dopaminergičku terapiju, za razliku od *freezing*-a u *off* periodu koga ublažava terapija levodopom. Pacijenti često razvijaju motorne i senzorne „trikove“ kako bi savladali *freezing*: preskakanje preko zamišljene linije, marširanje poput vojnika, hod u stranu, ritmično tapšanje rukama, promena oslonca telesne težine<sup>38</sup>. *Freezing* je čest uzrok padova kod obolelih od PB.

**Padovi** su jedna od najvažnijih onesposobljavajućih karakteristika PB imajući u vidu posledice do kojih mogu da dovedu (povrede mekih tkiva, koštane frakture, psihološki distress, umanjeње aktivnosti, gubitak nezavisnosti, teška onesposobljenost i visok mortalitet). Padovi



počinju u umereno uznapredovalom stadijumu bolesti, a njihov broj se povećava sa napredovanjem bolesti<sup>39</sup>. Faktori rizika udruženi sa padovima su: starije životno doba, duže trajanje bolesti, posturalna nestabilnost, težina motornih simptoma, epizode *freezing-a*, prisustvo diskinezija, autonomna i kognitivna disfunkcija<sup>26,40-44</sup>.

**Bulbarna disfunkcija** kod obolelih od PB se manifestuje dizartrijom, hipofonijom, disfagijom i sijalorejom i u vezi je sa orofacio-laringealnom bradikinezijom i rigiditetom. Govor pacijenata sa PB je monoton, a sa napredovanjem bolesti postaje sve manje razumljiv i može biti redukovano do nivoa šapata. Ponekad bolesnik nekoliko puta ponavlja prvi slog u pokušaju da započne govor (palilalija), da bi se potom govor ubrzao do nerazumljivosti (tahifemija). Disfagija se javlja kod oko 40% obolelih i uzrokovana je nemogućnošću da se započne refleks gutanja kao i produženim vremenom trajanja faringealnih ili ezofagealnih pokreta. Sijaloreja je posledica poremećene funkcije gutanja, a ne preterane sekrecije pljuvačke<sup>21</sup>.

**Rigiditet vrata i trupa** (aksijalni rigiditet) dovodi do posturalnih deformiteta: antekolis, skolioza, kamptokormija, „pisa sindrom“, sindrom „pale glave“ (engl. *dropped head*). Kamptokormija je teška i nevoljna fleksija torakolumbalnog dela kičme u stojećem položaju, koja se smanjuje u ležećem položaju i pri voljnoj ekstenziji trupa. „Pisa sindrom“ je trunkalna deformacija sa iskrivljenošću trupa, posebno tokom sedenja ili stajanja. Kod pojedinih pacijenata nastaju deformiteti delova tela, poput strijatne šake i strijatnog stopala<sup>21,22</sup>.

### 1.3.3. Nemotorne manifestacije Parkinsonove bolesti

Iako se PB definiše postojanjem motornih znakova, uobičajeno su prisutne brojne nemotorne manifestacije poput psihijatrijskih, autonomnih poremećaja, poremećaja spavanja, senzornih poremećaja<sup>22</sup> (Tabela 1). Nemotorne manifestacije PB su posledica multitransmiterske prirode PB, odnosno, degeneracije serotonergičkog, noradrenergičkog i holinergičkog sistema. Smatra se da svaki oboleli od PB u proseku ima osam nemotornih simptoma<sup>45,46</sup>. Mogu se javiti u svim fazama bolesti. Simptomi poput gubitka mirisa, opstipacije, poremećaja spavanja, poremećaja ponašanja i depresije mogu prethoditi pojavi motornih simptoma<sup>45</sup>. U uznapredovalim stadijumima bolesti, funkcionalna onesposobljenost i narušavanje kvaliteta života zbog nemotornih simptoma su često veći nego zbog motornih simptoma, te su nemotorni simptomi često glavni razlog za smeštaj obolelih u ustanove za trajnu negu.

### 1.3.3.1. Neuropsihijatrijski poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Psihijatrijski poremećaji u PB poput depresije, apatije, anksioznosti, psihoze i poremećaja kontrole impulsa su česti.

Depresija je prisutna kod oko 40% (16-70%) pacijenata sa PB<sup>47,48</sup>. Klinički profil depresije u PB je svojstven i nije u skladu sa DSM IV kriterijumima za major depresiju. Glavne komponente depresije u PB su gubitak interesovanja, anhedonija, insomnija, gubitak apetita i zamor<sup>48</sup>. Apatija, gubitak inicijative i problemi u donošenju odluka se takođe sreću, dok su osećaj samooptuživanja, krivice, samodestruktivne misli i suicid retko prisutni. Smatra se da je depresija u PB nedovoljno dijagnostikovana s obzirom na to da se neke karakteristike depresije poput motorne ekspresije (izraz lica, usporen govor, monoton glas, usporenost, psihomotorna retardacija, zaravnjen afekat), vegetativnih simptoma (promene u težini ili apetitu, nesanica ili hipersomnija, umor, gubitak energije) i kognitivnih simptoma (oštećena pažnja i koncentracija)<sup>21,48</sup> preklapaju sa simptomima PB.

**Tabela 1.** Nemotorne manifestacije PB

<b>Neuropsihijatrijski simptomi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anksioznost</li> <li>• Apatija</li> <li>• Depresija</li> <li>• Psihoza</li> <li>• Demencija</li> <li>• Poremećaj kontrole impulsa</li> </ul>
<b>Autonomni simptomi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatska hipotenzija</li> <li>• Konstipacija</li> <li>• Urinarna inkontinencija</li> <li>• Eretilna disfunkcija</li> <li>• Prekomerno znojenje</li> <li>• Sijaloreja</li> <li>• Mučnina, povraćanje, anoreksija</li> </ul>
<b>Poremećaji spavanja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Učestalo buđenje</li> <li>• Poremećaj ponašanja u REM spavanju</li> <li>• Ekscesivna dnevna pospanost</li> <li>• Noćni motorni problemi (imobilnost, bolni grčevi, <i>off</i> distonija)</li> </ul>
<b>Senzorni poremećaji</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oslabljena detekcija i diskriminacija mirisa</li> <li>• Gubitak ili smanjenje ukusa</li> <li>• Parestezije</li> <li>• Akatizije</li> <li>• <i>Restless leg syndrome</i></li> <li>• Neobjašnjivi bolovi</li> <li>• Oralni i genitalni simptomi</li> </ul>

Prevalenca apatije varira u rasponu od 17% do 62%<sup>49</sup>, dok su anksiozni poremećaji (generalizovani anksiozni poremećaj, panični napadi, socijalne fobije, agorafobija) prisutni kod najmanje 40% osoba obolelih od PB<sup>50</sup>. Panični poremećaj je vrlo čest, sa prevalencom od čak 25-30%<sup>50,51</sup>. Komorbiditet depresivnih i anksioznih poremećaja u PB je čest. Fluktuacije nivoa levodope (*on-off* stanja) povezane su sa depresijom, a naročito sa anksioznošću. Pacijenti često opisuju pojavu anksioznih simptoma tokom *off* perioda, koji traju i nakon poboljšanja motornih funkcija<sup>51</sup>. Vremenom ovo rađa trajniju, ponekad tešku situacionu anksioznost<sup>50</sup>.

Oko 14% PB pacijenata ispoljava impulsivno ponašanje poput patološke kupovine, patološkog jedenja, patološke hiperseksualnosti, kockanja. Takođe, kod obolelih se sreće i stereotipno ponašanje (*punding*) koje se ispoljava preokupiranošću i stalnim ponavljanjem određenih kompleksnih aktivnosti poput pisanja, crtanja, proučavanja ili popravke tehničkih uređaja, sortiranja i sređivanja predmeta, kolekcionarstva. Mehanizmi ovih aberantnih oblika ponašanja nisu do kraja razjašnjeni<sup>51</sup>.

#### 1.3.3.1.1. Halucinacije i psihoza u Parkinsonovoj bolesti

Psihotični simptomi u PB se obično javljaju nakon 10 i više godina od postavljanja dijagnoze PB<sup>52</sup>. Prema podacima dobijenim iz studija preseka prevalenca psihoze u PB (PPB) široko varira u opsegu od 13% do 60%<sup>53</sup>. Klinički spektar psihotičnih simptoma u PB obuhvata: minorne fenomene (halucinacije prisustva, halucinacije prolaza i vizuelne iluzije), formirane vizuelne halucinacije, halucinacije u drugim senzornim modalitetima (auditivne, mirisne, gustativne i taktilne) i deluzije<sup>54-56</sup>.

**Halucinacije** predstavljaju abnormalne percepcije bez postojanja realnog stimulusa koje mogu zahvatiti svaki senzorni modalitet i javljaju kod oko 8-40% pacijenata sa PB<sup>57,58</sup>. Najčešći tip halucinacija i ujedno najčešći psihotični simptom u PB su vizuelne halucinacije (VH) koje se sreću u više od 90% pacijenata<sup>59,60</sup>. Tipične VH su dobro formirane, sastoje se od ljudi ili životinja, ređe neživih predmeta, i njihov sadržaj se često ponavlja<sup>52</sup>. Većina pacijenata u početku ima očuvan uvid realnosti tzv. „benigne halucinacije“, dok je kod „malignih halucinacija“ došlo do gubitka uvida. Nedostatak uvida je češći kod ispitanika sa kognitivnim oštećenjima<sup>60</sup>. Učestalost VH varira u rasponu od jednom nedeljno do nekoliko puta dnevno. Traju od nekoliko sekundi do minuta, iznenadno nastaju i nestaju, tipično u večernjim satima ili kada je pacijent sam u mirnom okruženju. Druge vrste halucinacija (slušne, taktilne, mirisne, cenestetičke, gustativne) se ređe javljaju, najčešće istovremeno sa

VH<sup>53</sup>. Slušne halucinacije se sreću u oko 8-13% obolelih udruženo sa VH, dok su izolovane ređe. Njihov sadržaj može biti od nejasnih šapata ili muzike do pretećih glasova i razlikuju se od slušnih halucinacija kod shizofrenije<sup>55</sup>. Taktilne halucinacije su generalno stereotipne i najčešće uključuju insekte ili male životinje.

**Minorni fenomeni** se sreću kod 20-45% pacijenata<sup>53</sup>. Smatra se da su i češće zastupljeni, s obzirom na to da ih pacijenti ređe spontano prijavljuju nego druge psihotične simptome, jer ih manje ometaju i uznemiravaju<sup>56,61,62</sup>. Halucinacije prisustva su doživljaji prisustva osobe koja realno nije prisutna, u odsustvu formiranih VH (moguće su prolazne, neodređene, neformirane vizuelne senzacije)<sup>52,55</sup>. Halucinacije prolaza su doživljaj prolaska osoba ili životinja u periferiji vidnog polja. Iluzije su pogrešne interpretacije realnih perceptivnih stimulusa, obično vizuelnog tipa kada se neživi objekti percipiraju kao živa bića<sup>52,55</sup>.

**Deluzije** su čvrsta verovanja i pored nedvosmislenih činjenica koje ukazuju na suprotno. Prevalenca deluzija se kreće u opsegu od 3 do 14%, odnosno, kod pacijenata sa demencijom od 19 do 51%<sup>53</sup>. Obično su paranoidne i sastoje se od verovanja o neverstvu supružnika, praćenju ili napuštanju. Grandiozne, somatske, progoniteljske i verske zablude su retke u PB.

Prema NIND/NIMH kriterijumima za dijagnozu PPB<sup>52</sup> je potrebno prisustvo najmanje jednog od sledećih simptoma: iluzije, lažni doživljaj prisustva, halucinacije ili deluzije (Tabela 2). Ovi simptomi bi trebalo da se jave nakon početka PB i trebalo bi se ponavljaju ili da su kontinuirano prisutni najmanje jedan mesec, da nema provocirajućih psihijatrijskih ili opštih medicinskih stanja (demencija, shizofrenija, bipolarni poremećaj, infekcija, hirurška intervencija) i da su sa ili bez očuvanog uvida, demencije ili antiparkinsone terapije<sup>52</sup>.

**Tabela 2.** NINDS/NIMH dijagnostički kriterijumi za psihozu u PB<sup>52</sup>

<b>1. Karakteristični simptomi</b>
Prisustvo najmanje jednog od sledećih simptoma:
- Iluzije
- Lažni doživljaj prisustva
- Halucinacije
- Deluzije
<b>2. Primarna dijagnoza PB prema kriterijumima Britanske banke moždanog tkiva</b>
<b>3. Hronologija početka simptoma psihoze</b>
Simptomi kriterijuma 1. su nastali nakon početka PB
<b>4. Trajanje</b>
Simptomi kriterijuma 1. se ponavljaju ili su kontinuirano prisutni tokom najmanje mesec dana.
<b>5. Isključivanje drugih uzroka</b>
Simptomi kriterijuma 1. se ne mogu objasniti drugim uzrokom parkinsonizma, kao što je demencija Lewijevih tela, psihijatrijskim poremećajima kao što su shizofrenija, shizo-afektivni poremećaj, bipolarni poremećaj ili opštim <i>mood condition</i> uključujući delirijum
<b>6. Udruženi poremećaji (specifikovati ih ako postoje)</b>
- sa/bez uvida
- sa/bez demencije
- sa/bez terapije za PB

NINDS/NIMH – *National Institute of Neurological Disorders and Stroke/National Institutes of Mental Health*

### 1.3.3.1.2. Kognitivni poremećaj i demencija u Parkinsonovoj bolesti

Kognitivni poremećaji u PB variraju u težini od blagog poremećaja samo jedne kognitivne funkcije do globalnog kognitivnog pada i demencije. Prema podacima jedne multicentrične prospektivne studije kognitivni pad je nakon 15 godina praćenja prisutan kod čak 84% pacijenata sa PB, od čega 48% ispunjava dijagnostičke kriterijume za demenciju<sup>39</sup>. Tipično oboleli imaju poteškoće sa pažnjom, vizuospacijalnim, egzekutivnim funkcijama i pamćenjem<sup>63</sup>. Dijagnoza demencije u PB se postavlja kod osoba koje imaju smanjeno globalno funkcionisanje (skor Male skale za procenu mentalnog statusa, MMSE, manji od 26), kognitivni deficit koji narušava svakodnevno funkcionisanje, poremećaj u više od jednog kognitivnog domena (pažnja, egzekutivne funkcije, vizuospacijalne sposobnosti, pamćenje)<sup>63</sup>. Opisani kognitivni pad se razvija u kontekstu već dijagnostikovane PB čije je motorno ispoljavanje počelo barem godinu dana pre pojave demencije<sup>63</sup>. Pacijenti sa PB imaju šest puta veći rizik za razvoj demencije, a razvoj demencije značajno pogoršava prognozu PB<sup>39,64</sup>. Demencija je najčešći razlog trajnog smeštaja u domove za stare i dovodi do skraćanja očekivane dužine života.

### 1.3.3.2. Autonomni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Klasično se smatra da su autonomni poremećaji pratilac kasne faze PB i da njihova pojava rano u toku bolesti treba da ukaže na moguću dijagnozu atipičnog parkinsonizma, pre svega, multiple sistemske atrofije (MSA). Međutim, disautonomija se može javiti na samom početku bolesti ili kao njen prethodeći simptom. Autonomni poremećaji kod pacijenata sa PB uključuju: ortostatsku hipotenziju, konstipaciju, urinarnu i seksualnu disfunkciju<sup>47</sup> (Tabela 1). Ortostatska hipotenzija postoji ukoliko nakon ležanja u trajanju od 20 minuta, a potom stajanja 1, 3 i 5 minuta dođe do pada sistolnog pritiska za više od 20 mmHg i dijastolnog za više od 10 mmHg<sup>65</sup>. Prevalenca ortostatske hipotenzije varira u rasponu od 9,6% do 58%<sup>65,66</sup>. Može biti uzrok padova i posturalne nestabilnosti. Konstipacija je prisutna kod 60-80% pacijenata sa PB i kod velikog broja bolesnika prethodi pojavi motornih simptoma bolesti i više od 10 godina<sup>47</sup>. Urinarna disfunkcija se može ispoljiti kao učestalo mokrenje, urgencije mokrenja i inkontinencija<sup>47</sup>. Kompletna inkontinencija se javlja kao kasni simptom.

### 1.3.3.3. Poremećaji spavanja u Parkinsonovoj bolesti

U poremećaje spavanja kod obolelih od PB spadaju: (1) primarna disregulacija budnosti i spavanja (fragmentacija spavanja, poremećaj ponašanja u REM (*Rapid Eye Movement*) spavanju (RBD), ekscesivna dnevna pospanost), (2) sekundarni efekti parkinsonskih simptoma (noćna akinezija, tremor i rigiditet, noćna *off* distonija i bol, nokturija, noćna konfuzija i halucinacije), (3) efekti antiparkinsonske terapije (lekovima indukovana insomnija i dnevna pospanost) i (4) efekti komorbiditetnih stanja (*restless leg syndrom*, *sleep apnea*)<sup>47</sup>. Prevalenca ovih poremećaja u PB varira od 60 do 98%<sup>67</sup>. RBD je najčešći poremećaj spavanja koji se karakteriše gubitkom normalne atonije skeletne muskulature tokom REM faze spavanja, uz pojave poput pričanja, smejanja, udaranja, povređivanja u snu. Javlja se u ranim fazama PB i može i po nekoliko godina prethoditi pojavi motornih simptoma<sup>47,48</sup>.

### 1.3.3.4. Senzorni simptomi i bol

Bol je najčešći senzorni simptom, sreće se kod 40-50% bolesnika i ne može se pripisati koštano-zglobnim, reumatološkim i neuropatskim uzrocima. Obično se opisuje kao intermitentan i sličan grčevima. Oslabljena detekcija i diskriminacija mirisa je rani znak PB,

može prethoditi godinama motornom ispoljavanju. Zahvata više od 90% bolesnika, a najverovatnije se javlja kao posledica zahvaćenosti olfaktivnih bulbosa<sup>47</sup>.

#### 1.4. Postavljanje dijagnoze Parkinsonove bolesti

Dijagnoza PB je klinička, zasnovana na pažljivom neurološkom pregledu. U početnim stadijumima bolesti postavljanje kliničke dijagnoze može biti izazovno i teško jer se simptomi PB mogu preklapati sa drugim bolestima i sekundarnim parkinsonizmom<sup>21</sup>. Najčešći uzroci pogrešno postavljene dijagnoze su: esencijalni tremor, lekovima izazvan parkinsonizam, vaskularni parkinsonizam i drugi oblici degenerativnog parkinsonizma (PSP, MSA, kortikobazalna degeneracija)<sup>68</sup>. Dijagnostička tačnost raste sa praćenjem napredovanja bolesti, progresijom simptoma i pozitivnim odgovorom na levodopu<sup>8</sup>. Aktuelno najšire korišćeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB su *Queen Square Brain Bank (QSBB) Criteria* koje su predložili Gibb i Lees 1989. na osnovu neuropatoloških istraživanja u Britanskoj Banci moždanog tkiva (Tabela 3)<sup>69</sup>.

Dijagnostički testovi koji mogu biti od koristi u postavljanju dijagnoze PB su: (1) genetičke analize kod sumnji na familijarne forme PB; (2) testovi olfaktivne disfunkcije; (3) testiranje reaktivnosti na lekove (levodopa, apomorfin); (4) neurofiziološki testovi (EEG, evocirani potencijali, studije spavanja, analiza tremora, EMG, ENG); (5) neuropsihološko testiranje; i (6) neuroimidžing metode (transkranijumska parenhimska ehosonografija (TKS), kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), SPECT-a (*single photon emission computed tomography*) i PET-a (*positron emission tomography*))<sup>70</sup>. TKS omogućava sonografsku detekciju moždanog parenhima. Karakterističan nalaz u PB je hiperehogenost SN koja je izraženija kontralateralno od dominantno zahvaćene strane.

Nalazi CT i MR mozga ne pokazuju promene kod bolesnika sa PB, te je abnormalan nalaz ekskluzioni kriterijum za PB. CT mozga može pomoći u isključivanju sekundarnih uzroka parkinsonizma (cerebrovaskularna oštećenja, vaskularni parkinsonizam, normotenzivni hidrocefalus, ekspanzivne promene u CNS-u). Karakteristični znaci na MR mozga koji postoje kod PSP i MSA pomažu u diferencijalnoj dijagnozi PB u odnosu na ove atipične parkinsone sindrome. Sofisticirane radiološke metode poput SPECT-a i PET-a omogućavaju zahvaljujući primeni specifičnih radiofarmaka vizuelizaciju i razumevanje patofizioloških osnova parkinsonizma do molekularnog nivoa. SPECT koristi radioligand koji se vezuje za presinaptički dopaminski transporter (DAT) nigrostijatnih nervnih završetaka (DaT SCAN). DaT SCAN ima široku primenu u kliničkoj praksi za ranu dijagnozu i

diferencijalnu dijagnozu PB i atipičnih parkinsonskih sindroma od ostalih bolesti nevoljnih pokreta različite etiologije (esencijalni tremor, dopa reaktivna distonija, medikamentni parkinsonizam, vaskularni parkinsonizam, psihogeni parkinsonizam) kod kojih je nalaz DaT SCAN-a uredan. PET studijama pomoću 18F-DOPA se može vizuelizovati sinteza dopamina u presinaptičkim nervnim završecima. Asimetrično snižena akumulacija 18F-DOPA u putamenu je karakterističan nalaz za PB<sup>68,70</sup>.

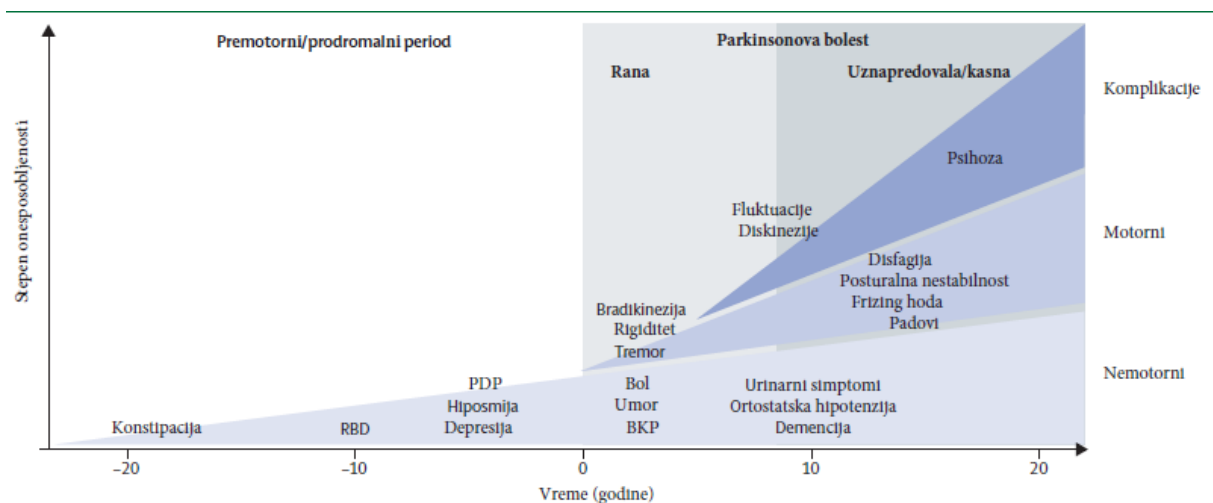
**Tabela 3.** Klinički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PB prema *Queen Square Brain Bank Criteria*<sup>69</sup>

<b>Korak 1. Dijagnoza parkinsonog sindroma</b>
Bradikinezija + najmanje jedan simptom od sledećih: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigiditet</li> <li>• Tremor u miru frekvence 4-6Hz</li> <li>• Posturalna nestabilnost koja nije uzrokovana primarnom vizuelnom, vestibularnom, cerebelarnom, ili proprioceptivnom disfunkcijom</li> </ul>
<b>Korak 2. Isključujući kriterijumi za PB</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponavljani moždani udari sa stepenastom progresijom parkinsonskih simptoma</li> <li>• Ponavljane povrede glave</li> <li>• Anamneza o encefalitisu</li> <li>• Okulogirne krize</li> <li>• Terapija neurolepticima u trenutku pojave simptoma</li> <li>• Više od jednog obolelog rođaka</li> <li>• Dugotrajna remisija</li> <li>• Strogo unilateralni znaci nakon 3 godine trajanja bolesti</li> <li>• Supranuklearna pareza pogleda</li> <li>• Cerebelarni znaci</li> <li>• Rana pojava teške autonomne disfunkcije</li> <li>• Rana pojava teške demencije sa poremećajem pamćenja, jezika i praksije</li> <li>• Pozitivan znak Babinskog</li> <li>• Prisustvo tumora mozga ili komunikantnog hidrocefalusa na CT pregledu</li> <li>• Negativan odgovor na visoke doze levodope (ako je isključena malapsorpcija)</li> <li>• Izloženost MPTP (metil-fenil-tetrahidro-piridinu)</li> </ul>
<b>Korak 3. Podržavajući prospektivni pozitivni kriterijumi</b>
Najmanje tri kriterijuma su potrebna za definitivnu dijagnozu PB <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unilateralni početak bolesti</li> <li>• Prisustvo tremora u miru</li> <li>• Progresivan tok</li> <li>• Perzistentna asimetrija sa većom zahvaćenošću one strane na kojoj je bolest počela</li> <li>• Odličan odgovor na levodopu (70-100%)</li> <li>• Teška levodopom izazvana horea</li> <li>• Pozitivan odgovor na levodopu tokom 5 godina i duže</li> <li>• Klinički tok bolesti od 10 godina i duže</li> <li>• Hiposmija</li> <li>• Vizuelne halucinacije</li> </ul>



## 1.5. Klinički tok Parkinsonove bolesti

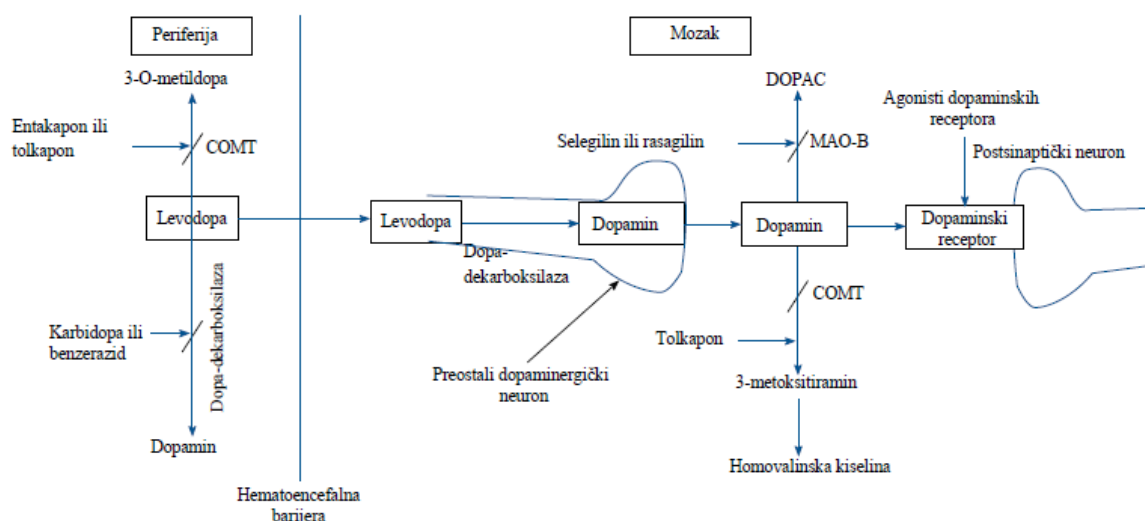
Dijagnoza PB se postavlja sa pojavom motornih simptoma, ali joj prethodi premotorna ili prodromalna faza koja traje 20 ili više godina i koju karakterišu nemotorni simptomi poput konstipacije, RBD, hiposmije, depresije. Nemotorni simptomi nastavljaju da se razvijaju i nakon postavljanja dijagnoze PB, te nakon više od 10 godina trajanja bolesti većina pacijenata ima neki od nemotornih simptoma<sup>71</sup>. U ranom toku bolesti, motorni simptomi su unilateralni i blagi, a odgovor na terapiju je odličan i stabilan tokom dana (faza „medenog meseca“; engl. *honeymoon phase*)<sup>25,71</sup>. Vremenom simptomi napreduju, a odgovor na terapiju postaje manje efikasan i promenljiv (pojava motornih fluktuacija i diskinezija). Javljaju se poremećaji hoda i ravnoteže, teškoće u govoru i gutanju koji slabo reaguju na terapiju. Dodatno, dugotrajne komplikacije dopaminergičke terapije (fluktuacije, diskinezije, psihoza) postaju sve izraženije. Bolest sve više dovodi do zavisnosti pacijenta u pogledu obavljanja svakodnevnih aktivnosti i značajno remeti kvalitet života („*paradise lost phase*“) (Slika 2).



**Slika 2.** Klinički tok Parkinsonove bolesti. Preuzeto i prilagođeno iz Kalia i sar., 2015.<sup>14</sup> (RBD-REM behavior disorder, PDP–prekomerna dnevna pospanost, BKP–blagi kognitivni poremećaj)

## 2. Farmakoterapija Parkinsonove bolesti

U terapiji PB se primenjuju farmakološka sredstva i hirurške tehnike (duboka moždana stimulacija, palidotomija, talamotomija). Za sada nijedan od lekova koji se koriste u terapiji PB ne usporava progresiju same bolesti, te i uprkos postizanju optimalne kontrole simptoma bolesti, njeno napredovanje neumitno teče. Primena simptomatske terapije ima za cilj da obolelom omogući prihvatljivu kontrolu simptoma uz minimalne neželjene efekte. U terapiji PB se koriste: (1) levodopa; (2) dopaminski agonisti (DA); (2) inhibitori katehol-O-metiltransferaze (COMT); (3) inhibitori monoamino oksidaze B (MAO-B); (4) amantadin i (5) antiholinergički lekovi<sup>72</sup>. Nemotorni simptomi PB obično slabo reaguju na dopaminergičku terapiju i zahtevaju primenu lekova iz redova antipsihotika, antidepresiva, benzodiazepina i inhibitora acetilholinesteraze<sup>72</sup>.



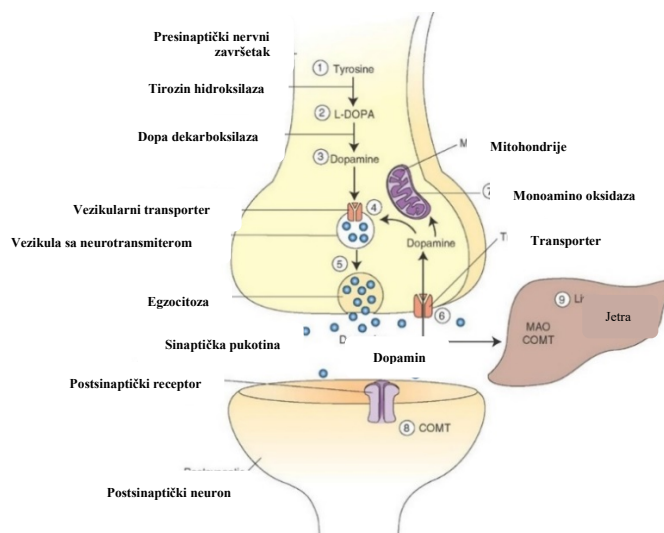
**Slika 3.** Mesta delovanja antiparkinsonskih lekova. COMT-katehol-O-metil transferaza, DOPAC-dihidroksifenil sirćetna kiselina, MAO-B-monoamino oksidaza B. Preuzeto i prilagođeno iz Abdel-Salam i sar.,2015.<sup>73</sup>

### 2.1. Neurofiziologija dopaminergičkog sistema

Dopamin je organsko jedinjenje koje zajedno sa adrenalinom i noradrenalinom pripada familiji kateholamina. Dopamin ostvaruje brojne uloge kako u CNS-u, tako i na periferiji. U CNS-u dopamin učestvuje u regulaciji voljnih pokreta, ponašanju, motivaciji, pažnji, učenju i pamćenju, raspoloženju, u sistemu „nagrade i kazne“, regulaciji osećaja gladi i sitosti i hormonskoj regulaciji. Na periferiji dopamin ima ulogu modulatora kardiovaskularnih funkcija, reguliše oslobađanje kateholamina, lučenje hormona, vaskularni tonus, bubrežnu

funkciju i gastrointestinalni motilitet<sup>74</sup>. Nepravilnosti u funkcionisanju dopaminergičkog sistema u CNS-u dovode do razvoja neuroloških i psihijatrijskih oboljenja poput PB, shizofrenije, poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD), depresije i adicije<sup>75</sup>.

Prekursor dopamina i ostalih kateholamina je aminokiselina tirozin. Tirozin-hidroksilaza (TH) katalizuje pretvaranje tirozina u levodopu (L-dihidroksifenilalanin). Konverziju levodope u dopamin katalizuje dopa dekarboksilaza (DDC), takođe, poznata i kao aromatična aminokiselinska dekarboksilaza (AADC)<sup>76</sup>. U neuronima koji kao neurotransmiter koriste dopamin nema daljih enzimskih modifikacija, dok u neuronima koji izlučuju noradrenalin postoji dopamin- $\beta$ -hidroksilaza koja pretvara dopamin u noradrenalin<sup>77</sup>. Nakon sinteze dopamin se skladišti u vezikule pomoću vezikularnog monoaminskog transportera (VMAT), a oslobađa iz vezikula u sinaptičku pukotinu procesom egzocitoze pod dejstvom akcionog potencijala uz sudelovanje jona  $Ca^{2+}$  (Slika 4).

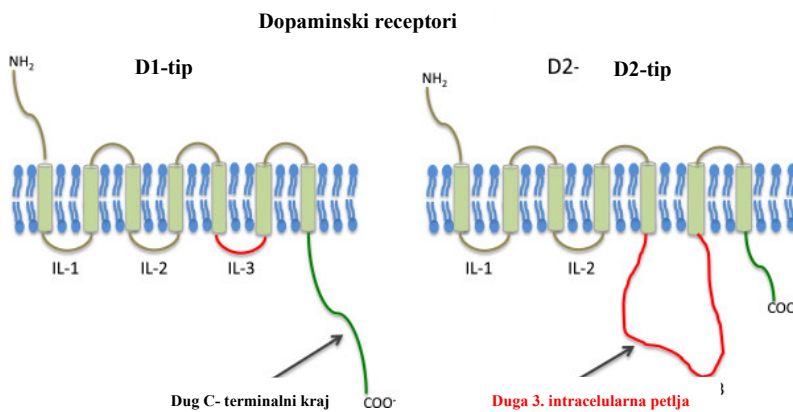


**Slika 4.** Dopaminergička sinapsa.

(Preuzeto i adaptirano sa <http://what-when-how.com/neuroscience/neurotransmitters-the-neuron-part-3/>)

Nakon oslobađanja u sinaptičku pukotinu dopamin se vezuje za dopaminske receptore, na membrani postsinaptičkog ili presinaptičkog neurona. Efekat vezivanja zavisi od receptora za koji se dopamin vezao. Biohemijskim i farmakološkim metodama je utvrđeno postojanje 5 tipova dopaminskih receptora koji su razvrstani u dve familije: D<sub>1</sub> familija obuhvata D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub> receptore, a D<sub>2</sub> familija se sastoji od D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub> receptora<sup>77</sup>. Svi dopaminski receptori spadaju u metabotropne receptore ili receptore koji su vezani za G-proteine (GPCR)<sup>77</sup>. Čini ih jedan transmembranski polipeptidni lanac koji sedam puta prolazi kroz ćelijsku membranu i ima N-terminalni kraj, tri intracelularne petlje i karboksi (C) terminalni kraj. Treća intracelularna

petlja je region koji stupa u vezu sa G proteinom i igra ključnu ulogu u transmisiji signala. G-protein predstavlja trimer koji se sastoji od  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  subjedinice, pri čemu  $\alpha$  subjedinica poseduje aktivnost GTP-aze i pretvara GTP u GDP<sup>77</sup>. D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub> receptori imaju kratku treću intracelularnu petlju (tipično za receptore koji stupaju u vezu sa G<sub>s</sub> proteinom) i dug intracelularni C-terminalni kraj. D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub> receptori imaju veliku treću intracelularnu petlju (tipično za receptore koji stupaju u vezu sa G<sub>i</sub> proteinom), (Slika 5).



**Slika 5.** Dopaminski receptori. IL=intracelularna petlja. (Preuzeto i prilagođeno iz Pandey i sar.,2013.<sup>78</sup>)

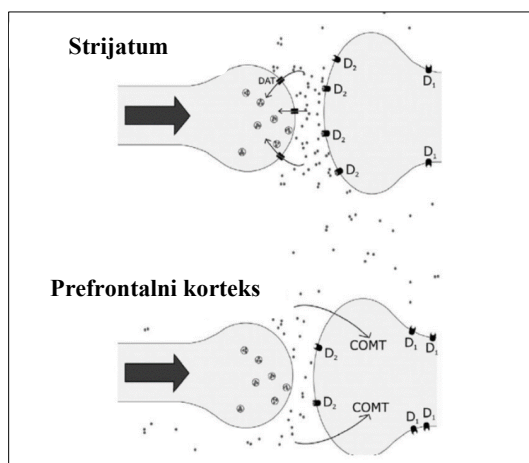
Mehanizmi transdukcije signala se dalje odigravaju: (1) putem aktivacije adenilat ciklaze, porasta cAMP i aktivacije protein kinaze A koja dalje fosforiliše ciljne proteine (D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub> receptori) ili (2) inhibicije adenilat ciklaze i smanjene sinteze cAMP, modulacije K<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> struja (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub> receptori)<sup>77</sup>. Dopaminski receptori deluju ne samo kao monomeri već i kao homodimeri (npr. D<sub>1</sub>-D<sub>1</sub>), heterodimeri (npr. D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>-D<sub>3</sub> ili D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) ili heteromeri (npr. D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-adenozin A<sub>2</sub> receptor ili D<sub>2</sub>-somatostatin receptor 5) kada su povezani sa Gq porodicom G proteina ili pak deluju putem mehanizama nezavisnih od G proteina (direktna interakcija sa jonskim kanalima)<sup>79</sup>. Distribucija dopaminskih receptora u CNS-u je prikazana u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Distribucija dopaminskih receptora u CNS<sup>79</sup>

D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
neokorteks	hipokampus	strijatum	olf.tuberkulum	frontalni korteks
strijatum	talamus (nc.parafascicularis)	SNpc	nc.accumbens	amigdala
olf.tuberkulum	hipotalamus (nc.mammillaris lat.)	olf.tuberkulum	hipotalamus	olfaktorni bulbus
nc.accumbens		nc.accumbens		hipokampus
amigdala		ventralno tegmentalno područje		hipotalamus
				mesencephalon

SNpc – substantia nigra pars compacta

Nakon što se dopamin oslobodi sa receptora, njegova razgradnja se može izvršiti u presinaptičkom neuronu nakon ponovnog preuzimanja putem DAT-a (engl. *dopamine active transporter*) ili u glijalnim ćelijama. DAT se u većoj meri nalazi u strijatumu u odnosu na njegovu količinu u prefrontalnom korteksu (PFC) gde COMT ima glavnu ulogu u inaktivaciji dopamina<sup>80</sup> (Slika 6).

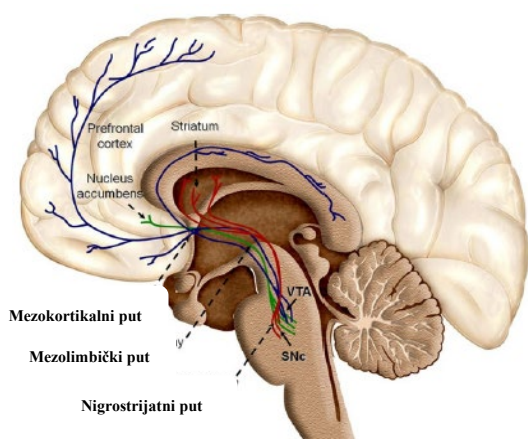


**Slika 6.** Uloga dopaminskog transportera (DAT) i katehol-O-metil transferaze (COMT) u strijatumu i prefrontalnom korteksu. Preuzeto i prilagođeno iz Tunbridge i sar.,2006.<sup>80</sup>

Dopamin se metaboliše oksidativnom deaminacijom pomoću MAO i metilacijom pomoću COMT. Postoje dve vrste MAO enzima: MAO-A i MAO-B. MAO-A je odgovoran za metabolizam noradrenalina, serotonina i dopamina, dok je MAO-B specifičan za metabolizam dopamina. COMT je pretežno eksprimiran u glijalnim ćelijama, MAO-A u

dopaminergičkim neuronima SN, a MAO-B u astrocitima. Glavni krajnji produkt metabolizma dopamina koji se ekskretuje putem urina je homovalinska kiselina (HVA).

Neuroni koji sekretuju dopamin formiraju sledeće dopaminergičke puteve u CNS-u: nigrostrijatni, mezokortikalni, mezolimbički, tuberoinfundibularni i medularno-periventrikularni put (Slika 7). Dopaminergički neuroni koji potiču iz SNpc i projektuju svoje aksone do dorzalnog strijatuma (nc.caudatus i putamen) čine nigrostrijatni put (kontrola voljnih pokreta). Mezokortikalni put formiraju neuroni koji povezuju ventralno tegmentalno područje moždanog stabla sa frontalnim korteksom<sup>77,81</sup>. Ovaj put ima ulogu u nekim aspektima učenja i pamćenja. Mezolimbički put čine aksoni koji povezuju ventralno tegmentalno područje sa ventralnim strijatumom (nc. accumbens), olfaktornim tuberkulumom i delovima limbičkog sistema. Mezolimbički put ima ulogu u motivisanom ponašanju, a aktivira se lekovima koji izazivaju zavisnost<sup>77,81</sup>.



**Slika 7.** Dopaminergički putevi u CNS-u. SNc- *pars compacta substantiae nigre*; VTA - ventralno tegmentalno područje. Preuzeto i prilagođeno iz Arias-Carrión i sar., 2010.<sup>75</sup>

## 2.2. Medikamentozna terapija PB

### 2.2.1. Terapija levodopom

Suštinski patofiziološki proces u osnovi motornih simptoma PB je nedostatak dopamina, te je njegova nadoknada glavna terapijska strategija. Dopamin ne prolazi hematoencefalnu (HE) barijeru, zbog čega se u praksi koristi njegov metabolički prekursor, odnosno, levodopa koja prolazi HE barijeru. Levodopa je najefikasniji lek za lečenje parkinsonskih motornih simptoma<sup>82</sup>.

Nakon oralne primene, levodopa se resorbuje aktivnim transportom u tankom crevu uz pomoć transportera za aromatične aminokiseline. Na resorpciju levodope utiču: brzina gastričnog pražnjenja, pH vrednost želudačnog soka, vreme koje je levodopa izložena dejstvu enzima na želudačnoj i intestinalnoj sluznici. Gastrični i crevni zid sadrže dekarboksilazu aromatičnih aminokiselina koja prevodi levodopu u dopamin<sup>83</sup>. Dodatno, kompeticija sa aminokiselinama iz hrane u tankom crevu može značajno uticati na apsorpciju levodope.

Levodopa se metaboliše na periferiji pomoću dva enzima: DDC i COMT. Ukoliko se levodopa da sama, lek se dekarboksiliše enzimima u intestinalnoj mukozii i drugim perifernim tkivima tako da relativno malo nepromenjenog leka stiže do cerebralne cirkulacije i verovatno manje od 1% prolazi u CNS<sup>83</sup>. Dodatno, dopamin koji se oslobađa u cirkulaciju zbog periferne konverzije levodope dovodi do neželjenih efekata, pre svega mučnine. Levodopa se rutinski daje u kombinaciji sa inhibitorima DDC u perifernim tkivima kao što su karbidopa ili benzerazid. Inhibicija DDC oko deset puta smanjuje terapijsku dozu levodope, značajno povećava frakciju date levodope koja ostaje nemetabolizovana i sposobna da prođe kroz HE barijeru i redukuje pojavu gastrointestinalnih neželjenih efekata<sup>83</sup>. Kada se pomoću karbidope ili benzerazida izvrši inhibicija DDC, COMT postaje glavni periferni metabolički put koji katalizuje konverziju levodope u 3-O-metildopu (3-OMD)<sup>83</sup>.

Za razliku od dopamina, levodopa prolazi HE barijeru pomoću membranskog transportera za aromatične aminokiseline. Kompeticija između levodope i aminokiselina iz hrane se može javiti i na ovom mestu. U mozgu, levodopa biva preuzeta od strane nigralnih dopaminergičkih neurona gde se dekarboksilacijom konvertuje u dopamin i skladišti u vezikule presinaptičkih neurona iz kojih će se ispustiti u sinaptičku pukotinu<sup>83</sup>. Dekarboksilacija se dešava brzo u mozgu, s obzirom na to da inhibitori dekarboksilaze ne prolaze HE barijeru.

Lečenje se obično započinje dozom od 150 mg/dan podeljenom u tri pojedinačne doze<sup>84</sup>. Većina bolesnika koji započinju lečenje levodopom beleži odličan odgovor i značajan funkcionalni oporavak. U uslovima stabilnog terapijskog odgovora jednokratna doza levodope sa inhibitorima DDC svoje dejstvo počinje da ostvaruje nakon 20-30 minuta po davanju (početak dejstva doze). Najveći terapijski efekat (vršni benefit, engl. *peak of dose*) se javlja posle 45-90 minuta po uzimanju pojedinačne doze. Poluvreme eliminacije levodope iz plazme iznosi 60-90 minuta<sup>77</sup>. Terapijski odgovor traje dugo (od 4 do 6 sati) uprkos znatnom smanjivanju levodope u plazmi posle postignute najviše koncentracije. To se objašnjava time da nakon konverzije levodope u dopamin, ovaj biva uskladišten u sinaptičke vezikule iz kojih se potom dugo oslobađa i nakon pada nivoa dopamina u plazmi. Takav odgovor dugog

trajanja omogućava da se stabilan motorni odgovor postigne sa 3 do 4 podeljene dnevne doze levodope.

Levodopa efikasno i brzo smanjuje bradikineziju, rigiditet i pridruženi bol kod većine pacijenata. Takođe, studije su pokazale da poboljšava kvalitet života i očekivano trajanje života kod ovih bolesnika<sup>82</sup>. Međutim, levodopa ne može da kontroliše adekvatno sve simptome bolesti poput: tremora, problema sa gutanjem i govorom, posturalne nestabilnosti i *freezing*-a, kognitivnih i psihijatrijskih smetnji, autonomnih problema, senzornih tegoba, poremećaja spavanja.

Terapija levodopom je udružena sa pojavom akutnih i hroničnih neželjenih efekata. Akutna neželjena dejstva levodope (mučnina, povraćanje, gubitak apetita) nastaju tokom prve nedelje lečenja i gube se posle par nedelja. Mučnina i povraćanje nastaju usled stimulacije dopaminskih receptora u arei postremi koja nije zaštićena HE barijerom. Periferni antagonist dopaminskih receptora, domperidon, u dozama od 10 do 20 mg primenjen 30 minuta pre svake doze levodope, može biti efikasan u sprečavanju ovog akutnog neželjenog efekta levodope. Hipotenzija, konfuzija, dezorijentacija, noćne more i nesanica se ređe javljaju, češće kod starijih osoba<sup>82</sup>.

#### **2.2.1.1. Komplikacije dugotrajne primene levodope**

Dugotrajna terapija levodopom, kao i sama progresija bolesti, vode razvoju niza motornih i nemotornih komplikacija<sup>82</sup>.

#### **2.2.1.2. Motorne komplikacije dugotrajne primene levodope**

Levodopa je prvi put uspešno primenjena u terapiji PB od strane Cotzias-a i saradnika pre više od pola veka<sup>85</sup>. Odmah pošto je uvedena u kliničku praksu, prepoznato je da ima trenutni kratkotrajni efekat i dugotrajno sporije dejstvo<sup>86</sup>. Tokom ranih faza PB klinički odgovor koji prati pojedinačnu dozu levodope je stabilan i traje duže od 4 h uprkos relativno kratkom poluvremenu eliminacije iz plazme (60 do 90 min) i fluktuacijama nivoa levodope u plazmi. Efekat levodope se u ranim fazama bolesti često održava čak i ukoliko se propusti doza leka. Studija koja je uključila *de novo* pacijente sa PB je pokazala da dugotrajni efekat levodope može trajati do 12 dana<sup>87</sup>. Ovaj fenomen se tumači očuvanim kapacitetom presinaptičkih nervnih završetaka da skladište i oslobađaju dopamin. Sa napredovanjem bolesti, uz kontinuirani gubitak dopaminergičkih neurona, blagotvorno dejstvo svake doze



levodope se postepeno skraćuje i traje manje od 4 h. Vremenom, trajanje terapijskog efekta iznosi koliko poluvreme eliminacije leka iz plazme, čak iako farmakokinetika levodope u plazmi ostane nepromenjena tokom čitavog toka bolesti<sup>82,88,89</sup>.

### 2.2.1.3. Tipovi motornih komplikacija dugotrajne primene levodope

Motorne komplikacije se javljaju kod oko 40-50% osoba lečenih levodopom nakon 4-6 godina od uvođenja levodope<sup>90</sup>. U motorne komplikacije dugotrajne primene levodope spadaju motorne fluktuacije i diskinezije.

Najčešća forma motornih fluktuacija je *wearing off* fenomen koji predstavlja pogoršanje parkinsonskih simptoma usled skraćanja trajanja dejstva pojedinačne doze levodope. Ovaj tip motornih fluktuacija se prvi javlja i predstavlja uvod u pojavu složenijih tipova fluktuacija. U početku *wearing off* može da se poboljša povećanjem učestalosti doza levodope. Sa progresijom bolesti i kod dugotrajne primene levodope javljaju se periodi naglog prelaska iz *on* stanja (faza optimalnog dejstva leka i motornog poboljšanja) u *off* stanje (faza vraćanja parkinsonskih simptoma nakon isteka dejstva terapije) što se označava kao *on-off* fluktuacije. Odloženi *on* je produžena latenca između oralne doze levodope i započinjanja kliničkog efekta doze. Uzroci su odložena apsorpcija levodope u proksimalnom jejunumu ili preko HE barijere zbog velike količine neutralnih aminokiselina iz hrane koje se nadmeću za aktivni transport sa levodopom, potom, neredovno pražnjenje želuca, antiholinergički ili dopaminergički lekovi i hrana sama po sebi<sup>89</sup>. Izrazito smanjena ili odsutna apsorpcija levodope može da dovede do potpunog izostanka terapijskog efekta na primenjenu oralnu dozu levodope (*no on*). U Tabeli 5. prikazani su tipovi motornih fluktuacija.

**Tabela 5.** Tipovi motornih fluktuacija

Motorne fluktuacije
Skraćenje dejstva pojedinačne doze levodope (engl. <i>wearing off</i> )
Iznenadni <i>off</i>
Odloženi <i>on</i>
Izostanak dejstva doze (engl. <i>no on</i> )

### 2.2.1.4. Levodopom indukovane diskinezije

Levodopom indukovane diskinezije (LID) su česta i ozbiljna komplikacija dugotrajnog lečenja levodopom. Glavni faktori rizika koji utiču na pojavu LID su: početak

bolesti u mlađem životnom dobu, ženski pol, duže trajanje bolesti, veća težina PB, dužina lečenja levodopom, više doze levodope, pothranjenost<sup>91-93</sup>.

LID su klinički heterogene i mogu se klasifikovati na osnovu njihovog odnosa sa doziranjem levodope na: (1) vršne (engl. „*peak of dose*“), (2) dvofazne, (3) *off* distonija, (4) kvadratne (engl. *square wave*) i (5) yo-yo diskinezije<sup>88,93,94</sup>. Vršne diskinezije su najčešći oblik LID i javljaju se kada je dejstvo leka najizraženije. Tipično se prvo javljaju na delu tela koji je prvi pogođen parkinsonim simptomima. Obično su horeične, horeodistonične, ponekad balističke. Zahvataju glavu, trup i udove, a ponekad i respiratorne mišiće kada se pacijenti žale na kratak dah. Dvofazne diskinezije se javljaju kada nivoi levodope u plazmi rastu ili padaju<sup>93</sup>. One su najčešće na nogama, distonične, horeičke ili balističke prirode i dovode do poremećaja hoda. *Off* distonija se manifestuje pri kraju doze leka i to obično u jutarnjim satima u vidu bolne inverzije i fleksije stopala<sup>93</sup>. Kvadratne (engl. *square wave*) su prisutne tokom celog *on* perioda. Yo-yo diskinezije imaju potpuno nepredvidiv obrazac ispoljavanja<sup>94</sup>. Tipovi diskinezija su prikazani u Tabeli 6.

Kada pacijenti prvi put iskuse motorne komplikacije, još uvek postoji relativno širok „terapijski prozor“ i obično je moguće pronaći dozu levodope koja kontroliše parkinsonne simptome a da ne indukuje diskinezije. Sa napredovanjem bolesti, ovaj terapijski prozor se sužava. Pacijenti mogu da se kreću između *on* perioda koji su komplikovani diskinezijama i *off* perioda u kojima su akinetični sa teškim parkinsonim simptomima. Na kraju, postaje nemoguće razgraničiti dozu levodope koja daje motornu korist bez indukovanja diskinezije.

**Tabela 6.** Tipovi diskinezija

Diskinezije
Vršne ( <i>peak of dose</i> ) diskinezije
Dvofazne diskinezije
<i>Off</i> distonija
Kvadratne (engl. <i>square wave</i> )
Yo-yo diskinezije

### 2.2.1.5. Mehanizam nastanka motornih komplikacija izazvanih levodopom

Smatra se da su primena levodope i degeneracija nigrostrijatnih dopaminergičkih neurona dva glavna faktora odgovorna za nastanak motornih komplikacija<sup>93,94</sup>. U fiziološkim uslovima, presinaptički dopaminergički neuroni u nigrostrijatnim putevima depolarizuju se tonično, oslobađajući dopamin kontinuirano, što izaziva stabilnu stimulaciju postsinaptičkih

receptora. U ranim fazama PB, još uvek postoji dovoljan broj očuvanih dopaminergičkih nervnih završetaka za skladištenje dopamina i ublažavanje uticaja fluktuacija koncentracije levodope u plazmi, čime je omogućena relativno kontinuirana i fiziološka stimulacija dopaminergičkih receptora. Usled progresivne degeneracije dopaminergičkih nervnih završetaka dolazi do gubitka kapaciteta skladištenja, nivoi dopamina u mozgu postaju zavisni od dostupnosti egzogeno unete levodope. Zbog toga fluktuacije u koncentraciji levodope u plazmi rezultuju u fluktuacijama nivoa levodope/dopamina u mozgu, a dopaminski receptori su izloženi naizmenično visokim i niskim koncentracijama dopamina što dovodi do nefiziološke, pulsirajuće stimulacije postsinaptičkih receptora. Hronična intermitentna stimulacija fiziološki tonično aktivnih dopaminergičkih receptora dovodi do promena u ćelijskoj signalizaciji u strijatnim GABA-ergičkim neuronima srednje veličine. Naime, dolazi do prevage uticaja kortikostrijatnih glutamatergičkih nad nigrostrijatnim dopaminergičkim projekcijama. NMDA (N-metil D-aspartat) receptorima posredovana strijatna senzibilizacija glutamatom naknadno modifikuje izlaz BG na način koji favorizuje pojavu motornih komplikacija<sup>93,94</sup>.

Na nastanak diskinezija utiče hiperaktivnost direktnog puta BG, hronična prekomerna aktivacija D<sub>1</sub> receptora uz funkcionalne i anatomske promene u predelu strijatuma i promene u ekspresiji transkripcionih gena. Pored D<sub>1</sub> receptora ulogu imaju i GABA-ergički, serotonergički, adenoziński, opioidni i kanabinoidni receptori<sup>93</sup>.

#### **2.2.1.6. Fluktuacije nemotornih simptoma u odnosu na primenu dopaminergičke terapije**

Nemotorni simptomi PB (neuropsihijatrijski, autonomni, senzorni simptomi, bol) mogu da fluktuiraju u odgovoru na levodopu slično motornim simptomima, odnosno, da se pogoršavaju tokom *off* perioda i poboljšavaju tokom *on* perioda<sup>95</sup>. Suprotno, neki nemotorni simptomi mogu biti povezani sa povišenim nivoom levodope i javljaju se tokom *on* perioda<sup>95</sup>. U Tabeli 7. dat je prikaz fluktuacija nemotornih simptoma.

**Tabela 7.** Fluktuacije nemotornih simptoma u odnosu na primenu dopaminergičke terapije

Nemotorni simptomi	Predominanto prisutni tokom <i>off</i> perioda	Predominantno prisutni tokom <i>on</i> perioda
<b>Neuropsihijatrijski simptomi</b>		
Anksioznost, depresija, razdražljivost, panika	+	
Apatija	+	
Umor	+	
Euforija, uznemirenost		+
Deluzije, paranoja	+	+
Verbalna fluentnost, pažnja, egzekutivne funkcije	+	+
<b>Autonomni simptomi</b>		
Preznojavanje, hipertermija	+	+
Osećaj urinarnе urgencije	+	
Nadimanje, abdominalna nelagodnost	+	
Otežano gutanje, curenje pljuvačke, suvoća usta	+	+
Dispneja	+	
<b>Senzorni simptomi</b>		
Bol	+	+
Utrnulost, parestezije	+	
Nemir	+	+
Akatizija	+	

+prisutno. Preuzeto i prilagođeno iz Aquino CC i sar.,2015.<sup>95</sup>

### 2.2.2. Dopaminski agonisti

DA ostvaruju svoje antiparkinsonske efekte direktnim delovanjem na dopaminske receptore. Postoje dve klase DA: ergolinski i ne-ergolinski.

U ergolinske agoniste spadaju bromokriptin, pergolid, lisurid i kabergolin. Pored dopaminskih receptora, vezuju se i za serotoninergičke i adrenergičke receptore<sup>96</sup>. Bromokriptin je bio prvi DA odobren za terapiju PB. Može da se koristi u monoterapiji ili kao dodatak levodopi kod pacijenata sa motornim fluktuacijama<sup>97</sup>. Ergot alkaloidi se danas retko koriste u terapiji PB zbog rizika od valvularne i plućne fibroze.

U neergolinske agoniste spadaju: pramipeksol, ropinirol, rotigotin, apomorfin i piribedil. Pramipeksol vrši moćan agonistički efekat na D<sub>2</sub> familiju dopaminskih receptora sa posebnim afinitetom prema D<sub>3</sub> receptorima (D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub>,D<sub>4</sub>)<sup>98</sup>. Ropinirol ima najveći afinitet za D<sub>2</sub>, a potom za D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub> receptore (D<sub>2</sub>>>D<sub>3</sub>,D<sub>4</sub>). Piribedil deluje na D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptore<sup>98</sup>. Pramipeksol, ropinirol i piribedil se mogu koristiti kao inicijalna monoterapija ili u kombinaciji sa levodopom kod pacijenata sa motornim fluktuacijama<sup>98</sup>. Formulacije pramipeksola i ropinirola sa kontrolisanim oslobađanjem su dostupne i doziraju se jednom dnevno. Rotigotin (D<sub>1</sub>,D<sub>2</sub>,D<sub>3</sub>>D<sub>4</sub>,D<sub>5</sub>) je jedinstven po tome što je formulisan kao

transdermalni flaster koji omogućava spor i konstantan unos leka tokom 24 časovnog perioda. Poput drugih DA, za rotigotin je pokazano da poseduje antidepresivne efekte. Apomorfin ( $D_2, D_3, D_4 \gg D_1$ ) se koristi kao „spasilačka terapija“ kod pacijenata sa uznapredovalom PB koji imaju teške, nepredvidljive *off* periode. Aplikuje se subkutano ili sublingvalno, a zbog lipofilnog karaktera dospeva brzo u CNS, te se terapijski efekat ispoljava posle 10 minuta i održava 60-90 minuta<sup>82,83,98</sup>. Apomorfin je jedini DA čija se efikasnost u kontroli motornih simptoma može porediti sa levodopom, dok su ostali manje efikasni<sup>82</sup>.

DA imaju nekoliko prednosti u odnosu na levodopu: (1) deluju direktno na dopaminske receptore i ne zahtevaju enzimsku konverziju u aktivni oblik, oslobađanje ili skladištenje kako bi ostvarili farmakološki efekat, te stoga ne zavise od funkcionalnog kapaciteta nigrostrijatnih neurona; (2) prolaze HE barijeru i ne trebaju im nosači za apsorpciju i transport u mozak, te nema ni interakcija sa drugim aminokiselinama; (3) imaju duže poluvreme eliminacije od levodope, stoga pojedinačne doze imaju potencijal da pruže dugotrajniju stimulaciju strijatnih dopaminskih receptora; (4) ne prolaze kroz oksidativni metabolizam, ne generišu slobodne radikale i ne indukuju oksidativni stres. Postoje nalazi koji ukazuju na potencijalne neuroprotektivne efekte DA, ali oni nisu dokazani<sup>82</sup>.

Brojne studije su pokazale da je rana početna terapija DA povezana sa smanjenim rizikom za razvoj LID u poređenju sa levodopom<sup>82</sup>. Međutim, kod dugoročnog praćenja nije bilo klinički značajne razlike u motornim funkcijama i problematičnim motornim komplikacijama u odnosu na izbor inicijalne terapije<sup>93</sup>. Dakle, odluka o inicijalnoj terapiji nema dugoročne efekte i svi bolesnici posle izvesnog vremena zahtevaju uvođenje levodope<sup>93</sup>. Stoga se smatra da ne treba odlagati primenu levodope ukoliko motorni status to zahteva čak ni kod mlađih osoba. Kod pojave motornih fluktuacija kod mlađih pacijenata na terapiji levodopom, poželjnije je dodati DA nego povećavati dozu levodope<sup>93,99</sup>. Pri tome, ne postoje dokazi o kliničkoj superiornosti jednog DA u odnosu na ostale u pogledu podnošljivosti ili kratkoročne i dugoročne koristi, uključujući odlaganje ili sprečavanje motornih fluktuacija. DA retko izazivaju diskinezije, ne samo zbog njihovih farmakokinetičkih osobina, već i zbog toga što uglavnom imaju veći afinitet za  $D_2$  nego za  $D_1$  receptore, koji igraju glavnu ulogu u nastanku diskinezija<sup>93,100</sup>.

Mučnina, povraćanje, ortostatska hipotenzija, periferni edemi, glavobolja, vrtoglavica i srčane aritmije su najčešći neželjeni efekti DA. Ovi neželjeni efekti su uglavnom dozno-zavisni. Upotreba DA može prouzrokovati sledeće psihijatrijske komplikacije: poremećaj kontrole impulsa, halucinacije, sumanutost, konfuziju, depresiju i maniju. U većini studija je pokazano da se halucinacije i psihoze češće javljaju kod primene DA nego kod primene

levodope, posebno kod starijih i kognitivno oštećenih pacijenata<sup>98</sup>. Poremećaji kontrole impulsa (hiperseksualnost, kockanje, patološka kupovina, patološko jedenje, *punding*) i iznenadne epizode spavanja zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni pramipeksolom i ropinirolom<sup>98</sup>.

### 2.2.3. COMT inhibitori

U COMT inhibitore spadaju: tolkapon, entakapon i opikapon. Entakapon je periferni COMT inhibitor sa umerenom efikasnošću, dok tolkapon deluje kao centralni i periferni COMT inhibitor i efikasniji je od entakapona<sup>82,93</sup>. Opikapon je periferni COMT inhibitor treće generacije koji se odlikuje dugotrajnim delovanjem zbog svog visokog afiniteta vezivanja za COMT i spore disocijacije kompleksa<sup>101</sup>.

Ovi lekovi u kombinaciji sa levodopom produžavaju poluvreme eliminacije levodope, održavaju nivo levodope u plazmi na konstantnijem nivou i obezbeđuju ravnomerniju isporuku levodope u strijatum<sup>102</sup>. Koriste se kao dodatna terapija levodopi kod pacijenata sa motornim fluktuacijama. Multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije su pokazale da povećavaju *on*, smanjuju *off* periode i poboljšavaju motorni odgovor kod pacijenata sa motornim fluktuacijama<sup>103-108</sup>. Nemaju antiparkinsona dejstva kada se daju bez levodope. Entakapon se daje sa svakom dozom levodope, dok se opikapon dozira jednom dnevno u večernjim časovima.

Neželjeni efekti COMT inhibitora su prvenstveno dopaminergički (mučnina, povraćanje, hipotenzija, diskinezije, neuropsihijatrijski). Mogu se javiti na početku primene COMT inhibitora i obično se kontrolišu smanjenjem doze levodope za približno 15 do 30%<sup>82</sup>. Diskinezije su bile češće kod primene opikapona nego entakapona, što je objašnjeno jačim dopaminergičkim efektom opikapona<sup>107</sup>. Upotreba tolkapona može dovesti do pojave teške dijareje koja zahteva prekid terapije. Tolkapon ima sposobnost da indukuje fatalnu hepatotoksičnost, zbog čega je bio povučen sa tržišta u nekim zemljama jedno vreme. Zbog neželjenih efekata tolkapon treba koristiti samo kada se entakapon pokaže neefikasnim uz striktno praćenje jetrinih funkcija. Nisu zabeležena hepatotoksična dejstva opikapona<sup>82</sup>.

### 2.2.4. MAO-B inhibitori

Trenutno su dostupne dve klase selektivnih MAO-B inhibitora: (1) ireverzibilni MAO-B inhibitori – selegilin i rasagilin i (2) noviji reverzibilni MAO-B inhibitor – safinamid.

Selegilin i rasagilin se koriste kao monoterapija u ranoj PB i kao dodatna terapija kod pacijenata sa uznapredovalom PB. Ostvaruju blagu efikasnost u kontroli motornih simptoma u poređenju sa levodopom i DA<sup>72</sup>.

Selegilin se primenjuje u dozi od 5 mg dva puta dnevno i generalno se dobro podnosi kao monoterapija. U kombinaciji sa levodopom, može pojačati dopaminergičke neželjene efekte i dovesti do povećanja diskinezija i neuropsihijatrijskih problema, posebno kod starijih pacijenata. Amfetaminski metaboliti selegilina mogu izazvati nesanicu<sup>82</sup>.

Rasagilin je moćniji inhibitor MAO-B od selegilina, dozira se jednom dnevno i bolje se podnosi. Ne generiše metabolite amfetamina. Kao monoterapija rasagilin je pokazao skromnu, ali klinički značajnu korist, u terapiji motornih simptoma u poređenju sa drugim lekovima. U uznapredovaloj PB, rasagilin je kao pomoćna terapija levodopi značajno redukovao ukupno dnevno trajanje *off* perioda<sup>109</sup>. Rasagilin poseduje potencijalne antidepresivne efekte<sup>109</sup>. TEMPO<sup>110</sup> i ADAGIO<sup>111</sup> studije su ukazale na moguće neuroprotektivno delovanje rasagilina, iako su ovi nalazi kritikovani.

Safinamid je novi reverzibilni, visokoselektivni MAO-B inhibitor odobren u Evropi i SAD kao pomoćna terapija levodopi ili DA kod pacijenata sa uznapredovalom PB i motornim fluktuacijama<sup>112</sup>. Pored inhibicije MAO-B kao primarnog mehanizma dejstva, safinamid u izvesnoj meri inhibira ponovno preuzimanje dopamina, smanjuje oslobađanje glutamata, blokira voltažno zavisne Na<sup>+</sup> kanale i moduliše Ca<sup>2+</sup> kanale, ostvaruje antagonističke efekte na nivou NMDA receptora<sup>113-115</sup>; nije izvesno da li i u kojoj meri ovi nedopaminergički efekti doprinose kliničkom profilu leka. U dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze 3 pokazano je da safinamid produžava *on* vreme bez pogoršanja diskinezija i smanjuje *off* vreme kod pacijenata sa uznapredovalom PB i motornim fluktuacijama<sup>116,117</sup>. Pored toga, safinamid je pokazao efikasnost u terapiji nemotornih simptoma PB poput apatije, depresije i bola. Diskinezije kao neželjeni efekat safinamida su prijavljene kod 14,6% pacijenata<sup>117</sup>. Ostali neželjeni efekti su: glavobolja, mučnina, povraćanje, pireksija, kašalj, hipertenzija, zamagljen vid, periferni edemi, nazofaringitis, vrtoglavica, bol u leđima i tremor<sup>112,113</sup>.

### 2.2.5. Zonisamid

Antiparkinsona dejstva zonisamida (ZNS) su primećena slučajno, kada je zbog epileptičkog napada dat 58-godišnjem pacijentu sa PB. Nakon što je njegova efikasnost potvrđena randomizovanim studijama, lek je 2009. godine odobren u Japanu kao dodatna

terapiji levodopi i drugim antiparkinsonicima kod pacijenata sa uznapredovalom formom bolesti i motornim fluktuacijama. ZNS ima nekoliko mehanizama dejstva: inhibicija MAO-B, blokada voltažno-zavisnih  $\text{Na}^+$  i voltažno-zavisnih  $\text{Ca}^{2+}$  kanala T-tipa, povećana sinteza i oslobađanje dopamina, modulacija ekspresije receptora i neuroprotekcija<sup>118</sup>. Međutim, još uvek je nejasno da li je antiparkinsoni efekat ZNS posledica njegovih dopaminergičkih ili nedopaminergičkih dejstava. Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da ZNS kao dopunska terapija kod obolelih sa motornim fluktuacijama dovodi do značajnog smanjenja UPDRS III skora i dnevnog *off* vremena, bez pojave onesposobljavajućih diskinezija<sup>118-120</sup>. Neželjeni efekti su suva usta, apatija, opstipacija, gubitak težine, somnolencija.

### 2.2.6. Istradefilin

Istradefilin je selektivni antagonist  $\text{A}_{2\text{A}}$  receptora odobren u Japanu i SAD, ali zbog nekonzistentnosti rezultata ne i u Evropi, kao dodatna terapija kod pacijenata sa motornim komplikacijama. Adenozinski  $\text{A}_{2\text{A}}$  receptori modulišu  $\text{D}_2$  receptore u strijatumu doprinoseći prekomernoj aktivnosti indirektnog puta i razvoju LID<sup>93</sup>. Efikasnost istradefilina u terapiji motornih fluktuacija je pokazana u nekoliko randomizovanih, placebo kontrolisanih studija<sup>121-126</sup>, a potvrđena meta-analizama<sup>127,128</sup>. Istradefilin je dovođio do značajnog smanjenja *off* vremena, poboljšanja motornih funkcija i produženja *on* vremena bez povećanja problematičnih vršnih diskinezija. U monoterapiji istradefilin ne izaziva diskinezije, ali nema ni efekta na motorne funkcije.

### 2.2.7. Amantadin

Amantadin, antagonist NMDA receptora, prvobitno je uveden u terapiju kao antivirusni lek, a naknadno je slučajno otkriveno da deluje povoljno i u PB<sup>77</sup>. Rezultati neurohemijskih ispitivanja pokazali su da amantadin povećava oslobađanje dopamina, inhibira njegovo preuzimanje ili deluje direktno na dopaminske receptore. Efikasnost amantadina je manja od efikasnosti levodope ili DA<sup>72</sup>. Amantadin je nepodesan za monoterapiju u PB i uglavnom se koristi kao dodatna terapija koja obezbeđuje antidiskinetički efekat bez pogoršanja parkinsonizma. Amantadin je jedini odobreni i najefikasniji lek za terapiju LID<sup>93</sup>. U najčešće neželjene efekte amantadina, naročito kod starijih osoba, spadaju: konfuzija, halucinacije, nesаница, otoci zglobova, livedo reticularis i apstinencijalni sindrom prilikom nagle obustave leka<sup>72,82</sup>.



Novija formulacija amantadina sa produženim oslobađanjem (ER) daje se jednom dnevno pre spavanja i odlikuje se karakterističnim farmakokinetičkim profilom: spor porast nivoa amantadina tokom noći i visoki nivoi leka u krvi ujutru, koji se održavaju i tokom dana kada diskinezije postaju neprijatnije za pacijente<sup>129,130</sup>. Smanjena koncentracija leka tokom večeri i noći potencijalno smanjuje rizik od neželjenih efekata vezanih za spavanje, kao što su konfuzija i halucinacije<sup>93</sup>.

### **2.2.8. Antiholinergički lekovi**

Antiholinergički lekovi su korišćeni u terapiji PB čitav vek pre otkrića levodope. U današnje vreme, ovi lekovi imaju ograničeno mesto u terapiji ovog oboljenja zbog skromne efikasnosti i brojnih neželjenih efekata<sup>77</sup>. Triheksifenidil i benztropin su najčešće korišćeni antiholinergički lekovi u PB. Tipično se koriste kod mlađih bolesnika ( $\leq 60$  godina) kod kojih je tremor dominantna klinička karakteristika, a kognitivna funkcija očuvana. Imaju manji značaj u lečenju drugih parkinsonskih simptoma, poput rigiditeta, poremećaja hoda, oštećenih posturalnih refleksa<sup>82</sup>.

Antiholinergički lekovi mogu prouzrokovati brojne periferne (suva usta, poremećaj vida, retencija mokraće, opstipacija, mučnina, oštećeno znojenje, tahikardija) i centralne (oštećenje memorije, konfuzija, halucinacije, sedacija) neželjene efekte. Kod primene antiholinergičke terapije zabeležena je i pojava diskinezija, najčešće orobukalnih. Zbog visokog rizika od kognitivnih, neuropsihijatrijskih i autonomnih neželjenih događaja, ove lekove treba izbegavati kod starijih osoba<sup>77,82,83</sup>.

### **2.2.9. Farmakoterapijski protokol PB**

Optimalan vremenski okvir kada treba započeti simptomatsko lečenje PB nije jasno definisan. Većina specijalista za poremećaje pokreta započinje lečenje onda kada pacijent počne da ima funkcionalna oštećenja. Sagledavanje funkcionalnog oštećenja se individualno razmatra, jer pacijenti napreduju različitom brzinom, a parkinsonski simptomi mogu imati različit uticaj na funkcionisanje kod različitih pojedinaca. Rano na početku PB simptomi su pretežno jednostrani, a stepen funkcionalnog oštećenja često zavisi od toga koja je ruka pogođena. Pacijenti sa zahvaćenošću dominantne ruke će imati veće funkcionalno oštećenje od pacijenata sa istim stepenom oštećenja nedominantne ruke. Pacijenti sa poremećajem hoda ili posturalnom nestabilnošću, takođe, imaju značajno funkcionalno oštećenje jer ovi problemi

moгу dovesti do padova i ozbiljnih povreda. Da li je pacijent u radnom odnosu je važno pitanje, s obzirom na to da čak i lakši simptomi mogu narušiti radni učinak<sup>72,131</sup>.

Izbor leka kojim će se započeti terapija zavisi od efikasnosti u popravljajući motornih simptoma u poređenju sa rizikom od pojave motornih i neuropsihijatrijskih komplikacija. Levodopa je najefikasniji lek u kontroli motornih simptoma PB. S obzirom na to da su stariji pacijenti manje skloni razvoju motornih komplikacija, rana upotreba levodope se preporučuje u starijih od 65 godina. Neuropsihijatrijske komplikacije su češće u starijih, kognitivno oštećenih pacijenata i veće pri primeni DA. Mlađi pacijenti su posebno skloni da razviju motorne komplikacije, te inicijalno lečenje DA može biti preporučeno u ovoj populaciji. Benefit primene DA sa ciljem prevencije motornih komplikacija mora biti uravnotežen sa manjim simptomatskim efektom i većim rizikom od halucinacija, somnolencije, poremećaja kontrole impulsa, edema nogu u poređenju sa levodopom. Lečenje je moguće započeti i primenom MAO-B inhibitora, s tim što je simptomatski efekat ovih lekova slabiji u odnosu na levodopu i DA, ali se zato doziraju jednom dnevno, bez titracije i dobro se tolerišu (posebno rasagilin)<sup>72,131</sup>.

## **2.3. Terapija motornih i nemotornih komplikacija**

### **2.3.1. Terapija motornih komplikacija**

Pre promene terapije, potrebno je razmotriti faktore koji bi mogli da utiču na pojavu motornih komplikacija kao što su: pridržavanje terapiji (na adherencu utiču depresija, apatija i kognitivna funkcija), ishrana (količina i vreme unosa proteina) i gastrointestinalna apsorpcija (postojanje *Helicobacter pylori* infekcije i/ili opstipacije). Nedavna studija sa kognitivno očuvanim pacijentima sa PB je pokazala da prisustvo depresije 3 puta povećava rizik od loše adherence antiparkinsonoj terapiji<sup>132</sup>. Prepoznavanje i adekvatno lečenje depresije kod ovih pacijenata može dovesti do boljeg pridržavanja propisanom terapijskom režimu. Kada je ishrana u pitanju smatra se da dijete sa niskim sadržajem proteina mogu imati određene negativne posledice poput diskinezija, gubitka težine i pothranjenosti<sup>133</sup>. Pacijente je potrebno savetovati da uzimaju levodopu na prazan stomak (idealno najmanje 30 minuta pre obroka). Poboljšanje želudačnog pražnjenja (obustava primene antiholinergičkih lekova) i lečenje opstipacije (dijeta bogata vlaknima i voćem, laktuloza) takođe mogu biti korisni<sup>72</sup>.

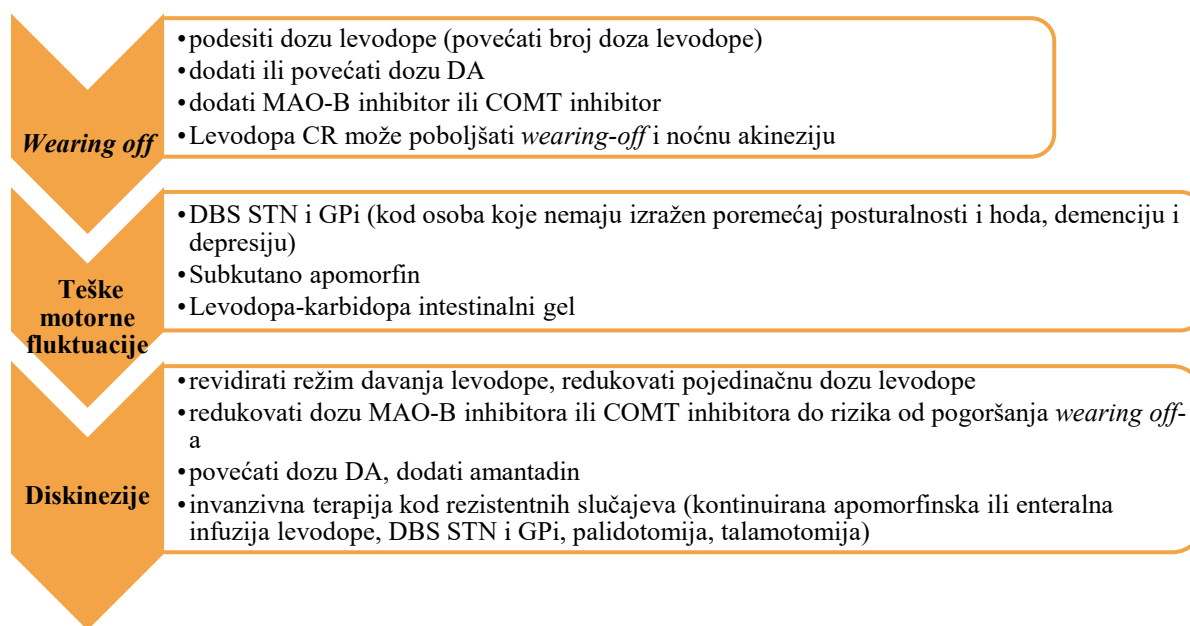
Podešavanje doze levodope pri pojavi motornih fluktuacija podrazumeva povećanje doze levodope, povećanje učestalosti doziranja, korišćenje različitih formulacija levodope, odnosno, uvođenje preparata sa modifikovanim oslobađanjem<sup>72</sup>.

Levodopa je dostupna u nekoliko različitih formulacija: kombinovana formulacija sa karbidopom ili benzerazidom sa trenutnim oslobađanjem (IR – *immediate release*) ili sa postepenim oslobađanjem (SR – *sustained release*); u kombinaciji sa karbidopom u formulaciji sa produženim oslobađanjem (ER – *extended release*); u kombinaciji sa karbidopom i entakaponom, u formi intestinalnog gela (intestinalna primena) i u vidu praška za inhalaciju.

Kombinovane formulacije levodope sa trenutnim oslobađanjem (IR) imaju kratko poluvreme eliminacije i zahtevaju često doziranje, što dovodi do variranja koncentracije levodope u plazmi i posledično motornih komplikacija<sup>83</sup>. Formulacije levodope-karbidope sa postepenim oslobađanjem (SR) mogu biti povezane sa nepravilnom apsorpcijom i promenljivim koncentracijama u plazmi i efektima lečenja. Osim izvesne koristi u *wearing off*-u i jutarnjoj akineziji, preparati sa modifikovanim oslobađanjem nisu pokazali prednost u odnosu na standardne formulacije levodope u redukciji motornih komplikacija<sup>134</sup>. Ovi preparati mogu pogoršati vršne diskinezije. Nova formulacija levodope koja predstavlja kombinaciju preparata sa neposrednim i produženim oslobađanjem (Rytary IPX066) je odobrena u SAD-u 2015. godine<sup>135</sup>. Nakon oralne primene dolazi do brze apsorpcije levodope, čija koncentracija dostiže maksimum za oko 1 h, nakon čega sledi produženo oslobađanje levodope, čija koncentracija u plazmi ostaje stabilna 4-5 h. Zahvaljujući ovakvom profilu levodope u plazmi izbegava se pulsirajuća stimulacija dopaminskih receptora i posledične motorne komplikacije<sup>135</sup>.

Razvijeni su i drugi načini primene levodope koji imaju za cilj produženu stimulaciju strijatih dopaminskih receptora. Levodopa prašak za inhalaciju se primenjuje putem inhalatora čime se izbegava varijabilnost koja postoji kod gastrointestinalne apsorpcije i obezbeđuje predvidljiviji odgovor i veća bioraspoloživost nego kod standardne peroralne levodope<sup>136</sup>. Ova formulacija je odobrena u Evropi i SAD-u za povremeni tretman *off* epizoda. Levodopa-karbidopa intestinalni gel (LKIG) je dostupan u nekoliko zemalja za lečenje uznapredovalih formi PB sa teškim motornim fluktuacijama i diskinezijama kada drugi tretmani ne daju zadovoljavajuće rezultate. Skorija studija je pokazala da LKIG, u poređenju sa standardnim formulacijama levodope, značajno redukuje *off* vreme i produžava *on* vreme bez pojave problematičnih diskinezija<sup>137</sup>.

Pored podešavanja doze levodope, nekim pacijentima će biti potrebno uvođenje dodatne terapije (DA, COMT inhibitor, MAO-B). EFNS preporuke za lečenje motornih komplikacija<sup>72</sup> su prikazane na Slici 8. Deceniju unazad nekoliko novih lekova je odobreno u svetu za terapiju motornih komplikacija u PB, kao što je opikapon, safinamid, zonisamid, istradefilin i amantadin ER. Uprkos optimizovanju peroralne terapije, određenim pacijentima je za kontrolu motornih komplikacija (DBS, intrajejunalna levodopa i supkutani apomorfín) potrebna invazivna terapija koja je dostupna samo u specijalizovanim centrima<sup>72</sup>.



**Slika 8.** Terapija motornih komplikacija. DBS STN i GPi=*Deep Brain Stimulation* (duboka moždana stimulacija) nc.subthalamicus-a i globus pallidus pars interna. DA – dopaminski agonisti. CR – kontrolisano oslobađanje. Preuzeto iz Ferreira i sar., 2012.<sup>72</sup>

### 2.3.2. Terapija nemotornih simptoma PB

Pored lečenja motornih simptoma i znakova, terapija PB podrazumeva i primenu lekova za tretman brojnih nemotornih simptoma.

Terapija depresije u PB podrazumeva, pre svega, dobru kontrolu motornih simptoma, nakon čega sledi uključivanje antidepresiva. Pokazano je da je pramipeksol efikasan u lečenju depresivnih simptoma. Najčešće korišćeni lekovi iz grupe antidepresiva su SSRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina). Ne postoje kontrolisane studije koje sugerišu da je jedan SSRI superiorniji od drugog kod PB. Triciklični antidepresivi (nortriptilin, dezipramin) su drugi po učestalosti propisivani lekovi u terapiji depresije u PB. Oni mogu pogoršati ortostatsku hipotenziju i uticati na pojavu sedacije, dnevne pospanosti, psihoze,

konfuzije, srčanih aritmija. Mirtazapin je koristan u večernjim časovima jer redukuje anksioznost i insomniju. Venlafaksin je lek izbora kod apatičnih pacijenata<sup>138,139</sup>.

Ekscesivna dnevna pospanost i ataci spavanja su dovedeni u vezu sa upotrebom DA, te je pacijente potrebno upozoriti na ove neželjene efekte. Obustava DA ili čak upotreba stimulansa (modafinil) može biti od koristi<sup>139,140</sup>. Noćna buđenja i sindrom nemirnih nogu se mogu ublažiti davanjem levodope sa dugotrajnim dejstvom ili dodavanjem entakapona. Niske doze klonazepama su veoma efikasne u lečenju RBD<sup>138,139,140</sup>.

Kada je u pitanju lečenje psihotičnih simptoma prvi korak je prestanak upotrebe DA ili antiholinergičkih lekova. Dozu levodope treba smanjiti na najnižu moguću. Međutim, dodavanje atipičnog neuroleptika je ponekad neophodno<sup>138</sup>. Klozapin je jedini neuroleptik sa dokazanom efikasnošću u randomiziranoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj studiji na pacijentima sa PB<sup>141</sup>. Međutim, pri primeni klozapina potrebno je praćenje krvne slike svakih 1-2 nedelje zbog potencijalno fatalne agranulocitoze. Stoga je kvetiapin postao popularniji atipični neuroleptik kod PB, s obzirom na odsustvo agranulocitoze i manje ekstrapiramidalnih neželjenih efekata od risperidona i olanzapina<sup>142</sup>. Pimavanserin je novi atipični antipsihotik sa visoko selektivnim vezivanjem za serotonergičke receptore. Kliničko iskustvo sa pimavanserinom je ograničeno<sup>143</sup>. Za sada ne postoje dokazi da pogoršava motorne simptome PB i da uzrokuje agranulocitozu.

Inhibitori centralne holinesteraze (rivastigmin, donepezil, galantamin) se koriste u terapiji demencije u PB. Trenutno ne postoje dokazi da je jedan holinesterazni inhibitor superiorniji od drugog kod PB pacijenata sa demencijom. Ukoliko se ne tolerišu ili su neefikasni može se dodati memantin<sup>138</sup>.

Ortostatku hipotenziju je moguće lečiti, pre svega, smanjenjem doze antiparkinsonih lekova, potom, povećanim unosom soli i tečnosti, nošenjem elastičnih čarapa, kao i uvođenjem fludrokortizona ili midodrina. Terapija konstipacije podrazumeva: obustavu antiholinergičke terapije, povećan unos tečnosti i hrane bogate vlaknima, povećanu fizičku aktivnost, upotrebu omekšivača stolice, laksativa. Urinarne urgencije se mogu lečiti perifernim antiholinergičkim lekovima (oksibutirin, tolterodin, trospijum hlorid) ili adrenergičkim blokatorima (prazosin i terazosin). Nažalost, antiholinergici pogoršavaju konstipaciju, dok adrenergički blokatori pogoršavaju hipotenziju. Eretilna disfunkcija kod PB se može leći sildenafilom ili vardenafilom uz kontrolu krvnog pritiska<sup>138</sup>.

### 3. Polimorfizmi gena

Polimorfizmi gena predstavljaju varijacije u naslednoj osnovi, odnosno, istovremeno prisustvo bar dve genetičke varijante na posmatranom lokusu u zdravoj populaciji sa učestalošću koja je veća od 1%<sup>144</sup>. Ukoliko je frekvencija alela manja od 1%, takvi se aleli smatraju retkim varijantama, dok oni sa učestalošću preko 10% čine uobičajene varijante.

Prisustvo polimorfizma može ostati bez efekta (polimorfizam pritajenog tipa) ili može imati funkcionalne posledice (izmenjena katalitička funkcija, promena stabilnosti ili nivoa ekspresije kodiranog proteina). Polimorfizmi se mogu javiti u kodirajućim sekvencama ali i u nekodirajućim regionima kada utiču na vezivanje transkripcionih faktora i nivo transkripcije.

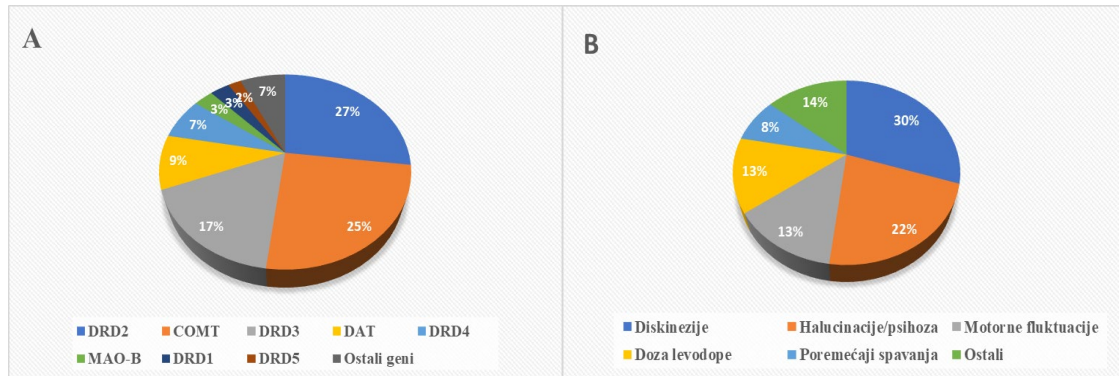
Glavni tipovi polimorfizama gena su: polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP), inserciono-delecioni polimorfizam – ins/del i varijabilni broj tandemskih ponovaka (eng. *variable number of tandem repeats*, VNTR).

SNP je najčešći oblik varijacije u naslednoj osnovi koji čini 90% svih polimorfizama. Ovi polimorfizmi nastaju zamenom jedne baze u kodirajućem ili nekodirajućem regionu DNK. Oni SNP-ovi koji se nalaze unutar kodirajućih regiona mogu se svrstati u dve grupe: sinonimni ili „tihi“ i nesinonimni. Prisustvo SNP u kodirajućim sekvencama ne dovodi nužno do promene sekvence aminokiselina u molekulu proteina. SNP-ovi u kodirajućoj regiji koji menjaju prepisan kodon tako da je različita aminokiselina umetnuta u polipeptid nazivaju se nesinonimnim SNP-ovima. Zbog pojave sparivanja krivih baza i redundancije u genskom kodu, neki sinonimni SNP-ovi u kodirajućim regijama ne dovode do promene u aminokiselinama. Pojam „tihi“ SNP ukazuje da promena nukleotida ne uzorkuje posledice na molekularnom, ćelijskom ili fiziološkom nivou. SNP-ovi lokalizovani u nekodirajućim sekvencama DNK su češći i mogu uticati na alternativnu obradu transkripta, vezivanje transkripcionih faktora, degradaciju iRNK ili na sekvencu nekodirajuće RNK.

Haplotip predstavlja kombinaciju SNP na susednim lokusima na jednom hromozomu hromozomskog para koji su statistički asocirani. Haplotipovi se pojavljuju u blokovima, u jednom segmentu hromozoma, a veličina blokova se kreće od 3 do 150 kb. Polimorfizmi unutar istog bloka pokazuju veliku međusobnu povezanost i malu povezanost sa ostalim polimorfizmima (<http://www.genome.gov/10001665>). Pojam neravnoteža vezanosti (engl. *linkage disequilibrium*, LD) označava vezano nasleđivanje polimorfizama u haplotipskim ili LD blokovima<sup>145</sup>.

Farmakogenetika ima za cilj da identifikuje genetske faktore koji bi mogli da budu odgovorni za varijabilnost u odgovoru na lek kao i za pojavu hroničnih komplikacija terapije.

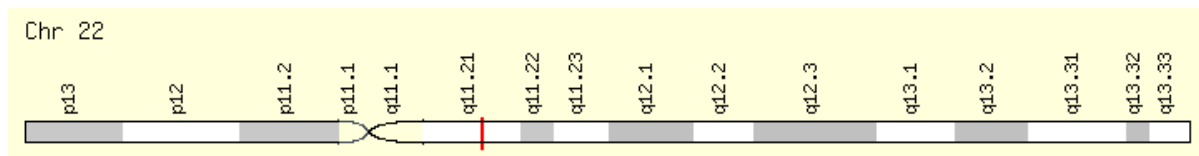
Polimorfizmi u različitim genima koji učestvuju u metabolizmu i transportu dopamina su proučavani u vezi sa pojavom neželjenih efekata primene levodope kod bolesnika koji boluju od PB<sup>146</sup>. Na Slici 9. je dat prikaz najproučavanijih gena i ishoda u farmakogenetskim studijama PB.



**Slika 9.** Najproučavaniji geni i ishodi u farmakogenetskim studijama PB. (A) Najproučavaniji geni u farmakogenetici PB. (B) Najproučavaniji ishodi u farmakogenetici PB. Preuzeto i prilagođeno iz rada Schumacher-Schuh i sar.,2014.<sup>146</sup>

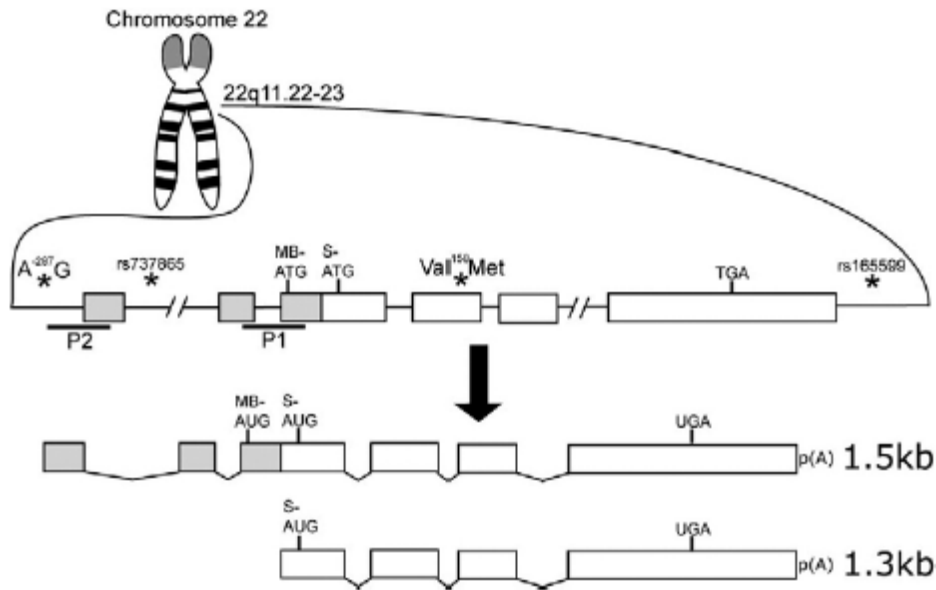
### 3.1. Polimorfizam rs4680 *COMT* gena

*COMT* gen je lokalizovan na hromozomu 22, u regiji q11.2 (Slika 10).



**Slika 10.** *COMT* gen i njegova lokacija u genomu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COMT>)

*COMT* gen se sastoji od šest egzona (od čega su prva dva nekodirajuća) i dva promotora, P1 i P2, koji kontrolišu ekspresiju i nalaze se u 3. egzonu. Ovaj gen kodira dve poznate izoforme *COMT* enzima, solubilnu *COMT* (S-*COMT*) i *COMT* vezanu za membranu (MB-*COMT*)<sup>80</sup> (Slika 11). *COMT* enzim ima ulogu u razgradnji kateholamina (adrenalin, noradrenalin i dopamin), kateholnih estrogena i levodope u reakciji koja uključuje prenos metilne grupe sa S-adenozil-L-metionina na supstrat u prisustvu jona magnezijuma<sup>80</sup>. U prefrontalnom korteksu *COMT* je važan regulator dopaminergičke neurotransmisije odgovoran za oko 60% razgradnje dopamina<sup>147</sup>.



**Slika 11.** COMT gen i transkripti. Preuzeto iz Tunbridge i sar.,2006.<sup>80</sup>

Dve izoforme COMT enzima se međusobno razlikuju u distribuciji, ali i funkcionalno. MB-COMT je dominantni alozim u mozgu, dok S-COMT preovlađuje u drugim većini tkiva, osim u mozgu. MB-COMT izoforma je lokalizovana u gotovo svim delovima humanog centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući frontalni, parijetalni i temporalni režanj, cerebelum, amigdalnu, putamen, talamus i kičmenu moždinu<sup>80</sup>. Podaci *in situ* hibridizacije pokazuju COMT iRNK koncentrisanu u prefrontalnom korteksu (PFK; naročito slojevi II, III i VI), a znatno niže nivoe u strijatumu i vrlo niske u ventralnom tegmentalnom području i substantia nigri<sup>148</sup>. Na ćelijskom nivou COMT iRNK je, pre svega, eksprimirana u neuronima i u endotelnim ćelijama<sup>148</sup>. MB-COMT ima oko 10 puta veći afinitet za dopamin i noradrenalin nego S-COMT, ali S-COMT ima veći enzimski kapacitet<sup>149</sup>. MB-COMT je funkcionalno važniji, jer u slučaju nedostatka S-COMT, MB-COMT je u stanju da kompenzuje oko 50% funkcije enzima, čak i u perifernim tkivima. Postoje i druge izoforme COMT enzima, ali se o njima malo zna<sup>80</sup>.

Nivo enzimске aktivnosti COMT-a je genetski polimorfan u humanim tkivima. Postoji trimodalna raspodela visokih, srednjih i niskih enzimskih aktivnosti kod ljudi zbog prisustva funkcionalnog polimorfizma u kodirajućoj sekvenci *COMT* gena<sup>80</sup>. SNP rs4680 je najproučavaniji COMT polimorfizam. Zamene G>A rezultira supstitucijom valina u metionin na položaju 158 u MB-COMT, odnosno, položaju 108 u S-COMT. Met158 oblik COMT ima manju termostabilnost i time manju aktivnost na fiziološkoj temperaturi. Ova smanjena aktivnost Met158 oblika je konzervirana u mozgu, pri čemu Met158 homozigoti imaju



približno za trećinu manju aktivnost od Val158 homozigota<sup>80</sup>. Heterozigoti imaju srednje nivoe COMT aktivnosti. Frekvencija COMT genotipa se razlikuje među etničkim grupama. Oko 25% bele rase je homozigotno za varijantu niske aktivnosti (AA), 25% je homozigot za varijantu visoke aktivnosti (GG) i 50% ima varijantu intermedijarne aktivnosti (AG)<sup>150</sup>. Samo 10% azijske populacije je homozigot za varijantu niske aktivnosti (AA).

Polimorfizam rs4680 *COMT* gena se povezuje sa različitostima u kognitivnim sposobnostima, raspoloženju, percepciji bola i odgovoru na fizički ili emocionalni stres.

Dosadašnja istraživanja su pokazala kontroverzne rezultate o povezanosti polimorfizma rs4680 *COMT* gena i kliničkog odgovora na levodopu kod pacijenata sa PB. U studiji preseka Bialecka i saradnika<sup>151</sup> koja je uključila 322 poljska pacijenta sa PB, doze levodope propisane nosiocima COMT haplotipa visoke aktivnosti bile su značajno više u poređenju sa dozama koje su koristili pacijenti koji nisu bili nosioci ovog haplotipa. U drugim studijama ukupna doza levodope<sup>152</sup> i motorni odgovor na levodopu<sup>153</sup> se nisu značajno razlikovali među pacijentima obolelim od PB sa različitim COMT genotipovima.

Nekoliko studija se posebno bavilo potencijalnim doprinosom COMT genotipa u kliničkom odgovoru na COMT inhibitore kod obolelih od PB. Corvol i saradnici su pokazali da COMT polimorfizam determiniše akutni odgovor na COMT inhibitore<sup>154</sup>. Genotip GG rs4680 *COMT* gena je bio udružena sa produženim *on* vremenom indukovanim entakaponom. Međutim, druge studije nisu pokazale značajnu razliku u terapijskim efektima i toksičnosti COMT inhibitora među PB pacijentima sa različitim COMT genotipovima<sup>155,156</sup>.

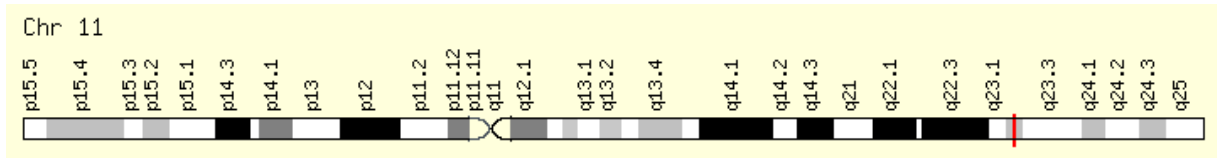
Uticaj COMT genotipa na rizik od pojave motornih komplikacija je proučavan u nekoliko studija, a rezultati ovih studija su takođe bili kontroverzni. Nedavna longitudinalna studija koja je uključila 219 pacijenata sa PB je pokazala udruženost AA genotipa sa povišenim rizikom od razvoja diskinezija tokom perioda praćenja<sup>157</sup>. Međutim, rezultati drugih kliničkih studija nisu pokazali povezanost između rs4680 *COMT* gena i pojave diskinezija<sup>151,152,158,159</sup>. Prethodne studije koje su se bavile vezom između COMT polimorfizma i *wearing-off*-a su takođe pokazale nedosledne rezultate<sup>151,158</sup>. Studija preseka među kineskim pacijentima sa PB je pokazala da su nosioci AA genotipa rs4680 *COMT* gena imali manji rizik od nastanka *wearing-off*-a<sup>160</sup>.

Povezanost polimorfizma rs4680 *COMT* gena i halucinacija nije pokazana u jednoj retrospektivnoj studiji<sup>161</sup>.

Primeri ovih istraživanja pokazuju da su potrebni dalji napori i istraživanja na ovu temu, kako bi se došlo do konzistentnih zaključaka.

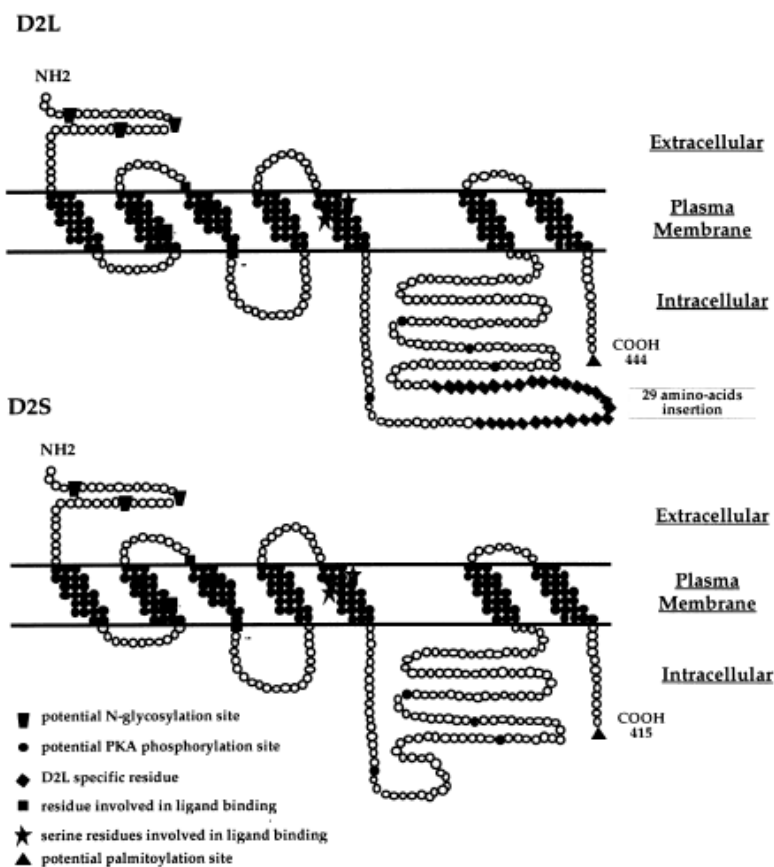
### 3.2. Polimorfizmi *DRD2* gena

*DRD2* gen je lokalizovan na hromozomu 11(11q22-q23) i kodira D<sub>2</sub> receptor (Slika 12).



**Slika 12.** *DRD2* gen i njegova lokalizacija u genomu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2>)

Postoje dve glavne izoforme D<sub>2</sub> receptora: duga (D<sub>2L</sub>) i kratka (D<sub>2S</sub>). Ove izoforme D<sub>2</sub> receptora nastaju naizmeničnim spajanjem 87 baznih parova egzona između introna 4 i 5, i razlikuju se po prisustvu, odnosno, odsustvu 29 aminokiselinskih ostataka u trećoj citoplazmatskoj petlji<sup>79</sup> (Slika 13). Treća citoplazmatska petlja igra presudnu ulogu u transmisiji signala, naročito u određivanju specifičnosti sprege sa G proteinom, a posledično i u aktiviranju različitih signalnih puteva<sup>162,163</sup>.



**Slika 13.** Struktura duge (D<sub>2L</sub>) i kratke (D<sub>2S</sub>) izoforme D<sub>2</sub> receptora. Preuzeto iz Vallone i sar.,2002<sup>79</sup>

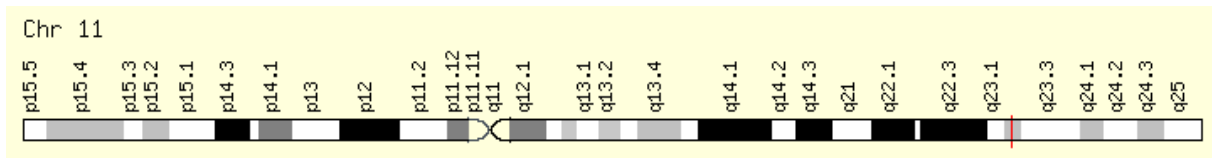
D<sub>2S</sub> varijanta je uglavnom eksprimirana presinaptički u poređenju sa D<sub>2L</sub> koja je eksprimirana postsinaptički. Presinaptički DRD2 receptor je autoreceptor koji ima autoinhibitornu funkciju čime prevenira prekomerne ekstracelularne nivoe dopamina. Kada je funkcija ove negativne povratne sprege narušena, može se desiti da je sinaptička pukotina preplavljena dopaminom. Pored toga što imaju različite funkcije, ove dve varijante D<sub>2</sub> receptora su i različito raspoređene. D<sub>2S</sub> dominira u ćelijskim telima i projekcionim aksonima dopaminergičnih neurona mezencefalona i hipotalamusa, dok je D<sub>2L</sub> lokalizovan u strijatumu i *nc.accumbensu*<sup>162,163</sup>.

Identifikovano je nekoliko polimorfizama u *DRD2* genu. Polimorfizam rs6277 *DRD2* gena je lokalizovan u egzonu 7 i udružen sa promenom gustine/dostupnosti DRD2 receptora. Pokazano je da *in vitro* T alel dovodi do smanjenja stabilnosti iRNK i sinteze DRD2 receptora<sup>164</sup>. Hirvonen i saradnici su pokazali da *in vivo* polimorfizam rs6277 *DRD2* gena utiče na dostupnost DRD2 receptora u strijatumu, odnosno, da je u strijatumu dostupnost DRD2 receptora kod nosilaca C alela (CC<CT<TT) smanjena u poređenju sa vanstrijatnim regionima (CC>CT>TT)<sup>165-167</sup>. Naknadno je pokazano da je T alel rs6277 *DRD2* gena zapravo udružen sa smanjenjem afiniteta DRD2 receptora u strijatumu<sup>168</sup>.

Polimorfizmi rs2283265 i rs1076560 *DRD2* gena su lokalizovani u intronu 5 i 6 *DRD2* gena. Ova dva polimorfizma nezavisno menjaju transkripcioni proces u egzonu 6. Potencijalna funkcija rs2283265 i rs1076560 *DRD2* gena je da minor aleli ovih polimorfizama smanjuju ekspresiju D<sub>2S</sub> receptorske varijante čime je narušena funkcija negativne povratne sprege i povećana količina dopamina u sinaptičkoj pukotini.

### 3.3. Polimorfizmi *ANKK1* gena

*ANKK1* gen (engl. *ankyrin repeats and kinase domain containing 1 gene*; gen koji sadrži ankirinske ponovke i kinazni domen 1) je eksprimiran u astrocitima odraslih ljudi i glodara. Mapiran je nizvodno od *DRD2* gena sa kojim je usko povezan i sa kojim ima preklapajući segment. Do 2004. godine polimorfizam *ANKK1* gena je smatran *DRD2* polimorfizmom. *ANKK1* menja nivo ekspresije NF-κB faktora i povezan je sa *DRD2* indirektnim putem.



**Slika 14.** *ANKK1* gen i njegova lokalizacija u genomu

(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ANKK1>)

*ANKK1* gen kodira protein (ranije imenovan kao SgK288) koji pripada familiji serin/treonin kinaza, super-familiji protein kinaza koje su uključene u signalne transdukcione puteve. Ova familija kinaza ima visoko homologni N-terminalni domen dok se njihovi karboksilni (C) krajevi razlikuju i uključena je u aktivaciju transkripcionog faktora NF- $\kappa$ B.

Polimorfizmi rs1800497 (TaqIA) i rs2734849 dovode do promena u aminokiselinskim ostacima (Glu713Lys i His490Arg, redom) u C-terminalnom ankirin ponavljajućem domenu.

SNP rs1800497 se nalazi u kodirajućem regionu *ANKK1* gena, u egzonu 8, gde tranzicija C u T dovodi do promene aminokiseline (Glu-713-Lys) u C-terminalnom domenu koji najverovatnije posreduje interakciju protein-protein. Nekoliko studija je pokazalo smanjenje gustine DRD2 receptora kod nosilaca T alela rs1800497 *DRD2* gena<sup>169-173</sup>. Laakso i saradnici su pokazali da je T alel povezan sa povećanom aktivnošću L-aminokiselinske dekarboksilaze (završnog enzima u sintezi dopamina) u strijatumu<sup>174</sup>. Ovakav nalaz je verovatno posledica smanjene ekspresije D<sub>2</sub> receptora što dovodi do smanjene funkcije autoreceptora i povećane brzine sinteze dopamina u nosilaca T alela.

SNP rs2734849 može da utiče na gustinu DRD2 receptora menjajući nivo ekspresije NF- $\kappa$ B, koji predstavlja nužan faktor za transkripciju DRD2<sup>175</sup>.

Nekoliko studija do sada je proučavalo uticaj ANKK1 polimorfizma na pojavu motornih komplikacija (diskinezija i motornih fluktuacija) sa nekonzistentnim rezultatima<sup>176-179</sup>.

Makoff i saradnici<sup>180</sup> su prvi proučavali povezanost polimorfizama dopaminskih receptora sa psihotičnim simptomima u PB i pokazali na uzorku od 155 pacijenata sa PB statistički značajnu povezanost CC homozigota rs1800497 i kasnih halucinacija (halucinacije koje su se javile 5 godina nakon pojave simptoma PB). U dve kasnije studije rs1800497 *ANKK1* gena nije bio udružen sa povišenim rizikom od halucinacija<sup>177,181</sup>.

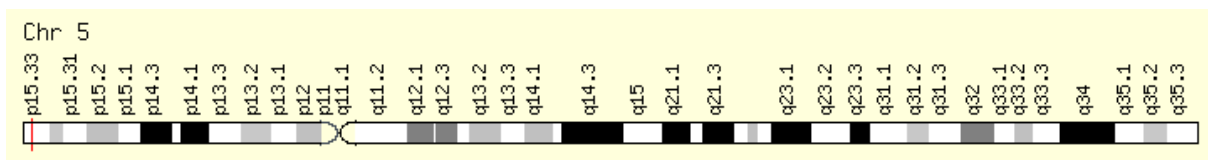
U studiji preseka Vallelunga i saradnici<sup>182</sup> na 89 pacijenata sa PB nije pronađena udruženost između poremećaja kontrole impulsa i polimorfizama rs1800497 *DRD2* gena, rs4680 *COMT* i 40bp VNTR *DAT* gena. Međutim, rezultati kasnije studije<sup>183</sup> su pokazali

udruženost polimorfizma rs1800497 *ANKK1* gena sa povišenim rizikom od razvoja poremećaja kontrole impulsa kod PB pacijenata.

Ataci spavanja su neželjeni efekat dopaminergičke terapije, uglavnom dopaminskih agonista. Studija Risling i saradnika<sup>184</sup> na 274 pacijenata pronađena je udruženost C alela rs1800497 sa atacima spavanja. Ovi rezultati nisu potvrđeni u studiji Pausa i saradnika<sup>185</sup>.

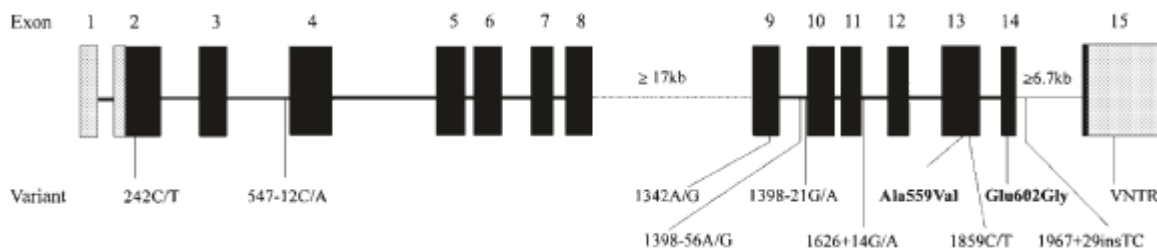
### 3.4. Polimorfizam *DAT* gena

Gen koji kodira dopaminski transporter ili *DAT* gen, *SLC6A3* (*Solute Carrier Family 6, member 3*), lokalizovan je na hromozomu 5p15.33 (Slika 15).



**Slika 15.** *DAT* gen i njegova lokalizacija u genomu (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC6A3>)

*DAT* gen se sastoji od 15 egzona razdvojenih sa 14 introna. Slika 16.



**Slika 16.** Organizacija humanog *DAT* gena. Preuzeto iz Grünhage F i sar.,2000.<sup>169</sup>

*DAT* je član familije  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  transportera. Humani *DAT* protein se sastoji od 620 aminokiselina koje formiraju polipeptidni lanac koji ima 12 transmembranskih domena. Dopaminski transporter igra ključnu ulogu u kontroli jačine i trajanju dopaminergičke neurotransmisije mehanizmom brzog ponovnog preuzimanja dopamina u presinaptičke nervne završetke. Iako dopaminski transporter nije uključen u transport antiparkinsonskih lekova, može indirektno da utiče na farmakodinamiku, posebno u slučaju levodopa, s obzirom na to da je dopamin zapravo aktivni metabolit levodopa<sup>186</sup>.

Polimorfizam varijabilnog broja tandemskih ponovaka (eng. *Variable Number of Tandem Repeats; VNTR*) *DAT* gena identifikovan je u nekodirajućem 3'UTR regionu (engl. *untranslated*), a čini ga sekvenca od 40 baznih parova koja se ponavlja od najmanje 3 do najviše 11 puta. Iako se frekvencija alela sa različitim brojem ponavljanja razlikuje među različitim populacijama, aleli sa 9 i 10 ponovaka se najčešće sreću. Broj ponovaka može uticati na gensku ekspresiju i time preuzimanje dopamina iz sinaptičke pukotine<sup>187,188</sup>. *DAT* je odgovoran za uklanjanje dopamina iz presinaptičke pukotine u strijatumu, dok *COMT* ima glavnu ulogu u inaktivaciji dopamina u prefrontalnom korteksu<sup>80</sup>.

Retrospektivna studija koja je uključila 183 osobe obolele od PB proučavala je broj ponovaka u 3'UTR *DAT* genu kao potencijalni prediktor neželjenih efekata primene levodope. Pokazano je da se kod pacijenata sa psihozama ili diskinezijama alel sa 9 ponovaka javlja mnogo češće nego kod pacijenata koji nisu imali neželjene efekte primene levodopa<sup>177</sup>. Sa druge strane, u literaturi postoje i podaci da navedeni polimorfizam ne utiče na razvoj LID<sup>189,190</sup>.

**Tabela 8.** Sumarni prikaz polimorfizama *COMT*, *ANKK1*, *DRD2* i *DAT* gena

dbSNP ID	rs4680	rs2734849	rs1800497	rs6277	rs1076560	rs2283265	
<b>Gen</b>	<i>COMT</i>	<i>ANKK1</i>	<i>ANKK1</i>	<i>DRD2</i>	<i>DRD2</i>	<i>DRD2</i>	<i>DAT</i>
<b>Hromozom</b>	22q11.21	11q23.2	11q23.2	11q22-q23	11q22-q23	11q22-q23	5p15.33
<b>Pozicija na hromozomu</b>	19963748	113399438	113400106	113412737	113412966	113414814	
<b>Aleli</b>	G>A (Val>Met)	A >G	G >A	G >A	C>A C>G	C>A	
<b>Tip polimorfizma</b>	SNP	SNP	SNP	SNP	SNP	SNP	VNTR
<b>Lokacija u genu</b>	Exon 3	Exon 8	Exon 8	Exon 7	Intron 6	Intron 5	3' UTR
<b>Total allel frequency</b>	G=0,510915 A=0,489085	A=0,521453 G=0,478547	G=0,795222 A=0,204778	G=0,51534 A=0,48466	C=0,850522 A=0,149478	C=0,91021 A=0,08979	
<b>Uloga</b>	Smanjena enzimaska aktivnost	Smanjena gustina DRD2 receptora		Smanjen afinitet receptora za vezivanje dopamina	Smanjena ekspresija D <sub>2S</sub> receptorske varijante		Uklanjanje dopamina iz sinaptičke pukotine u strijatumu

SNP (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*)-polimorfizam pojedinačnih nukleotida, *ANKK1* (engl. *ankyrin repeats and kinase domain containing 1*) gen.

Izvor podataka: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)

## II. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove doktorske disertacije bili su:

1. Ispitati tip i učestalost pojave komplikacija dugotrajne primene levodope (motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza) u grupi ispitanika
2. Ispitivanje učestalosti polimorfizama *COMT*, *DAT (SLC6A3)*, *DRD2* i *ANKK1* gena u grupi ispitanika
3. Ispitivanje korelacije između odabranih polimorfizama *COMT*, *DAT (SLC6A3)*, *DRD2* i *ANKK1* gena i pojave motornih fluktuacija i diskinezija
4. Ispitivanje korelacije između odabranih polimorfizama *COMT*, *DAT (SLC6A3)*, *DRD2* i *ANKK1* gena i pojave halucinacija i psihoza

## III. BOLESNICI, MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

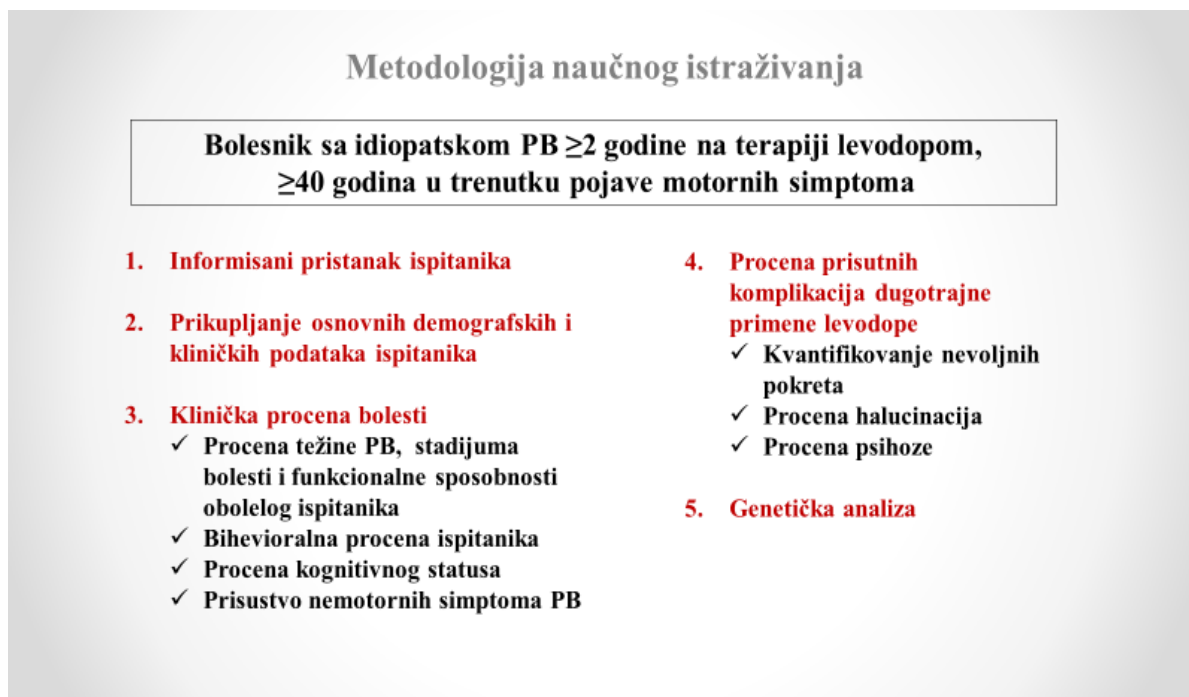
Istraživanje je obuhvatilo 234 osobe obolele od idiopatske PB koje se ambulantno i hospitalno leče na Odeljenju za bolesti nevoljnih pokreta, Klinike za neurologiju UKCS, u Beogradu. Svim ispitanicima je dijagnoza PB postavljena prema važećim kriterijumima Britanske Banke moždanog tkiva<sup>69</sup> i od strane stručnjaka u oblasti nevoljnih pokreta.

### **Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:**

- 1) bolesnici koji su na početku pojave motornih simptoma imali  $\geq 40$  godina starosti,
- 2) bolesnici koji su bar 2 godine na terapiji levodopom.

### **Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili:**

- 1) bolesnici sa atipičnim parkinsonizmom i sekundarnim parkinsonizmom,
- 2) podatak o postojanju ranijih psihijatrijskih oboljenja bolesnika (shizofrenija, shizoafektivni poremećaji, sumanutosti, poremećaji raspoloženja sa psihotičnim karakteristikama i delirijum).



**Slika 17.** Metodologija naučnog istraživanja korišćena u ovom radu

Bolesnici su bili ispitani po sledećem protokolu:

**I. Kliničko-demografski parametri** su dobijeni pomoću specijalno konstruisanog upitnika koji je sadržao: 1. osnovne demografske karakteristike obolelog (pol, uzrast, stepen obrazovanja); 2. upitnik o bolesti (starost na početku bolesti, trajanje bolesti, strana na kojoj je bolest počela, inicijalni simptomi i znaci, aktuelna simptomatologija); 3. podatke o terapiji (inicijalna terapija, inicijalni i aktuelni odgovor na levodopu, dužina lečenja levodopom, trenutna terapija, lekovi i doze); 4. podatke o motornim i psihijatrijskim komplikacijama (vrsta i tip diskinezija, tip motornih fluktuacija, prisustvo halucinacija i sumanutosti, *freezing-a* i padova). Za sve pacijente je izračunata ekvivalentna dnevna doza levodope (LEDD) prema metodi Tomlinsona i saradnika<sup>191</sup>.

**II. Klinička procena ispitanika** je podrazumevala: (1) procenu težine PB, (2) procenu stadijuma PB, (3) procenu funkcionalne sposobnosti obolelog ispitanika, (4) bihevioralnu procenu ispitanika, (5) procenu kognitivnog statusa i (6) prisustvo nemotornih simptoma PB.

**1. Procena težine PB** je vršena putem Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UPDRS)<sup>192</sup> u *on* fazi (fazi optimalnog dejstva lekova i motornog poboljšanja). UPDRS je najčešće korišćena skala koja omogućava da se na objektivna način prati napredovanje simptoma PB i ocenjuje efikasnost



primenjivanih antiparkinsonskih lekova. Sastoji od 42 stavke koje se ocenjuju na osnovu razgovora, kliničkog posmatranja i neurološkog pregleda obolelog. Skala je podeljena u četiri dela. Prvi deo skale (UPDRS I) se sastoji se od pitanja vezanih za kognitivni status, ponašanje i raspoloženje. Ima ukupno četiri stavke koje se odnose na: kognitivni poremećaj, poremećaj mišljenja, raspoloženje, motivaciju/inicijativu. Stavke se ocenjuju od 0 do 4; maksimalni skor UPDRS I je 16. Drugi deo skale (UPDRS II) se odnosi na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti bolesnika i ima ukupno 13 pitanja koja se odnose na: govor, salivaciju, gutanje, rukopis, sečenje hrane i korišćenje pribora, oblačenje, higijena, okretanje u krevetu, padovi nevezani za *freezing*, motorni blokovi, hod, tremor i senzorne smetnje. Svako pitanje se ocenjuje od 0 do 4 zavisno od ispoljenosti simptoma; maksimalni skor UPDRS II je 52. Treći deo UPDRS (UPDRS III) se odnosi na ispitivanje motornih funkcija kod obolelih od PB i ima ukupno 14 stavki koje se odnose na ispitivanje: govora, izraza lica, tremora u miru (odvojena procena za glavu, ekstremitete), akcionog/posturalnog tremora ruku, rigiditeta (posebna procena za vrat i ekstremitete), test brzog dodirivanja prstiju (engl. *finger tapping test*) na levoj i desnoj ruci, pokreta šaka, naizmeničnih pokreta ruku, pokretljivosti stopala, ustajanja iz stolice, položaja tela, hoda, posturalne stabilnosti i bradikineze i hipokinezije tela. Maksimalni skor trećeg dela iznosi 108. Četvrti deo skale (UPDRS IV) se odnosi na komplikacije terapije i podrazumeva stavke vezane za: (1) prisustvo nevoljnih pokreta; (2) pitanja koja se odnose na fluktuacije; (3) pitanja u vezi sa drugim komplikacijama (anoreksija, mučnina, povraćanje, poremećaji spavanja, simptomatska ortostatska hipotenzija). Ukupan skor UPDRS skale je u rasponu od 0 do 199. Viši skorovi odgovaraju težoj bolesti.

**2. Stadijum bolesti**, odnosno, procena težine kliničkog ispoljavanja bolesti i stepena onesposobljenosti koji nastaje kao posledica bolesti je određivan pomoću Hoehn i Yahrove skale (engl. *Hoehn and Yahr PD staging scale*; HY)<sup>193</sup>. HY skala se sastoji od 5 stadijuma koji su označeni brojevima od 0 do 5. Stadijum 0: nema znakova bolesti; stadijum 1: bolest zahvata jednu stranu tela; stadijum 1,5: jednostrana bolest uz aksijalnu zahvaćenost; stadijum 2: obostrana bolest, bez poremećaja ravnoteže; stadijum 2,5: blaga obostrana bolest sa nesigurnošću ali održavanjem ravnoteže tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju; stadijum 3: blaga do umerena bolest sa izvesnom posturalnom nestabilnošću, fizička nezavisnost pacijenta; stadijum 4: teška onesposobljenost, ali još uvek očuvana sposobnost hoda i stajanja bez pomoći; stadijum 5: vezanost za pokretna kolica ili krevet, potpuna zavisnost od drugog lica i gubitak kontrole sfinktera. Stadijum 3 prema HY skali

(gubitak ravnoteže) je od kritične važnosti i ukazuje na lošiju prognozu, odnosno, na značajno veći rizik za razvoj demencije i nastanak smrtnog ishoda.

**3. Sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti** je ocenjivana Skalom dnevnih aktivnosti (engl. *Schwab and England Activities of Daily Living; S&E, ADL*)<sup>194</sup> u *on* i *off* fazi. Ova skala zasnovana je na proceni brzine obavljanja svakodnevnih aktivnosti i stepena nezavisnosti obolelih od PB. Raspon skale je od 100% (potpuna nezavisnost bolesnika) do 0% (poremećaj vegetativnih funkcija tipa gutanja, kontrole sfinktera i vezanost bolesnika za postelju). Potpuna nezavisnost u izvršavanju svih zadataka, odnosno, potpuna nezavisnost u izvršavanju većine zadataka, ali dvostruko duže vreme za obavljanje aktivnosti predstavlja 90%, odnosno 80% ADL. Kada bolesnik nije upotpunosti nezavistan i kada mu treba tri do četiri puta više vremena za neke aktivnosti to je 70% ADL. 60% ADL je ukoliko postoji izvesna zavisnost od drugih osoba i ukoliko većinu zadataka obavlja izuzetno sporo i sa mnogo napora. Sa 50% ADL bolesnik je zavistan u većoj meri od drugih osoba, sa 40% ADL je vrlo zavistan i samo neke zadatke može da izvršava bez pomoći, dok je sa 30% ADL potrebna značajna pomoć a samo neke zadatke može da radi ili započne samostalno. Stanje teške invalidnosti predstavlja 20% ADL, dok 10% ADL podrazumeva potpunu zavisnost i bespomoćnost.

**4. Bihevioralna procena ispitanika** je vršena pomoću: Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (engl. *Hamilton Depression Rating Scale; HDRS*)<sup>195</sup> i Hamiltonove skale za procenu anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale; HARS*)<sup>196</sup>.

HDRS služi za procenu težine ispoljene depresije kod pacijenta. Sadrži ukupno 21 stavku koje se odnose na simptome i znake depresije (depresivno raspoloženje, osećanje krivice, suicid, teškoće usnivanja, buđenje tokom noći, rana buđenja, osećanje nesposobnosti, zamora, slabosti i gubitak interesovanja, usporenost mišljenja i govora, agitacija, anksioznost, somatska anksioznost, gubitak apetita, opšti telesni simptomi, gubitak libida i poremećaj menstrualnog ciklusa, hipohondrija, gubitak telesne težine, sposobnost uviđanja, dnevne varijacije raspoloženja, depersonalizacija i derealizacija, paranoidnost i opsesivno kompulzivni simptomi). Prisustvo navedenih simptoma se ocenjuje od 0 do 4 ili od 0 do 2, tako da ukupan skor HDRS skale može imati vrednosti od 0 do 64. Skor manji od 7 predstavlja normalan nalaz, skor od 8-13 ukazuje na blagu depresiju, 14-18 na umerenu, 19-22 na tešku, dok skor veći od 23 ukazuje na veoma tešku depresiju.

HARS služi za procenu težine anksioznosti. Sadrži trinaest stavki koje se odnose na psihičke i somatske simptome anksioznosti (anksiozno raspoloženje, napetost, strahovi, nesanica, intelektualne teškoće, depresivno raspoloženje, mišićne simptome, senzorne smetnje, kardiovaskularne, gastrointestinalne simptome, genitourinarne i autonomne smetnje). Četnaesta stavka se odnosi na opservaciju ispitivača o ponašanju pacijenta tokom intervjua. Svaka stavka se ocenjuje od 0 (ne postoji) do 4 (izraženo); maksimalni skor ove skale je 56. Skor od 0 do 13 predstavlja normalan nalaz, od 14 do 17 ukazuje na blagu anksioznost, od 18-24 na umerenu i  $\geq 25$  na tešku anksioznost.

**5. Procena kognitivnog statusa** bolesnika je vršena pomoću Male skale za procenu mentalnog statusa (engl. *Mini Mental State Examination*; MMSE)<sup>197</sup>. Ova skala služi za rutinski klinički skrining kognitivnog deficita, kako za početnu procenu kognitivnog statusa, tako i za njegovo dalje praćenje. MMSE ispituje sledeće funkcije: vremensku i prostornu orijentaciju, ponavljanje, pažnju i računanje, prisećanje, imenovanje, razumevanje, pisanje. Maksimalni skor MMSE iznosi 30. Vrednosti skora  $\leq 27$  ukazuju na kognitivnu očuvanost; skor 26 do 24 na blagi kognitivni poremećaj; od 23 do 18 na blagu demenciju; od 17 do 11 na umerenu, od 0 do 10 na tešku demenciju.

**6. Prisustvo nemotornih simptoma PB** je ispitano putem skrining Upitnika za nemotorne simptome (engl. *Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease*; NMSQuest)<sup>198</sup>. Ovaj upitnik se sastoji od 30 pitanja kojima se ispituje postojanje sledećih nemotornih simptoma: curenje pljuvačke, gubitak ili smanjenje ukusa ili mirisa, otežano gutanje, mučnina i povraćanje, konstipacija, inkontinencija stolice, nekompletno pražnjenje creva, urgencija mokrenja, noćno mokrenje, neobjašnjivi bolovi, neobjašnjiva promena telesne težine, problem sa pamćenjem, gubitak interesovanja, halucinacije, teškoće sa koncentracijom, tuga i neraspoloženje, anksioznost, izmenjen seksualni nagon, seksualne smetnje, nesvestica, padovi, dnevna pospanost, insomnija, živi snovi, govor i pokreti u snu, neodoljiva potreba za pokretanjem nogu, posebno u stanju mirovanja, oticanje nogu, prekomerno znojenje, duple slike, sumanute ideje. Ukoliko je ispitanik doživeo neke od navedenih simptoma u poslednjih mesec dana obeležavano je sa *da*, ukoliko ih nije imao u poslednjih mesec dana ili ih je imao u prošlosti obeležavano je sa *ne*. Ukupan skor upitnika je računat kao zbir svih pozitivnih odgovora.

**III. Procena komplikacija dugotrajne primene levodope** je podrazumevala: (1) kvantifikovanje nevoljnih pokreta, (2) procenu halucinacija i (3) procenu psihoze.

**1. Diskinezije** su kvantifikovane pomoću Skale za abnormalne nevoljne pokrete (engl. *Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS*)<sup>199</sup>. Primena AIMS omogućava procenu težine diskinezija na različitim delovima tela (licu, usnama, gornjim i donjim ekstremitetima, trupu), kao i procenu onesposobljenosti bolesnika zbog diskinezija. Sastoji se od osam stavki koje se boduju od 0 do 4 (bez diskinezija, minimalne, blage, srednje teške i teške diskinezije). Viši skorovi ukazuju na teže nevoljne pokrete. Ispitivač ocenjuje diskinezije dok pacijent mirno sedi, a potom dok izvršava neke motorne aktivnosti poput stajanja, sedenja, pokreta ruku. AIMS objedinjuje sve nevoljne pokrete, odnosno, ne pravi razliku između distoničnih i horeičnih pokreta.

**2. Procena halucinacija** je vršena pomoću sledećih testova: Skala za procenu halucinacija Univerziteta Tottori (engl. *Tottori University Hallucination Rating Scale; TUHARS*)<sup>200</sup> i Upitnik za procenu halucinacija u PB Univerziteta u Majamiju (engl. *The University of Miami Parkinson's disease Hallucinations Questionnaire; UM-PDHQ*)<sup>201</sup>. Ovi testovi omogućavaju kvantitativnu i kvalitativnu procenu halucinacija (tip, učestalost i težina halucinacija, teret negovatelja, noćno psihijatrijsko stanje, dnevno/noćne varijacije i sadržaj halucinacija).

TUHARS služi za procenu halucinacija kod PB. Sastoji se od ukupno 7 pitanja koja se odnose na tip halucinacija, učestalost pojave i težinu halucinacija, stepen opterećenja staratelja i psihijatrijski status pacijenta tokom noći. TUHARS skor se računa kao ukupan skor svih pitanja, pri čemu veći skor odgovara težim halucinacijama.

UM-PDHQ služi za sveobuhvatnu procenu karakteristika halucinacija u PB u kliničkim uslovima kao i u istraživačke svrhe. Sastoji se od 20 pitanja koja su podeljena u dva dela. Prvi deo upitnika ima 6 pitanja koja omogućavaju kvantitativnu procenu halucinacija i odnose se na vrstu, učestalost, trajanje, uvid, emocionalni teret). Drugi deo upitnika ima 14 pitanja i daje kvantitativnu procenu halucinacija.

**3. Procena postojanja psihoze u PB** je vršena pomoću NINDS/NIMH dijagnostičkih kriterijuma<sup>54</sup>. Kod bolesnika koji su ispunjavali navedene kriterijume dalja evaluacija psihoze i njene težine je vršena putem sledećih testova: Neuropsihijatrijski upitnik (engl. *Neuropsychiatric inventory; NPI*)<sup>202</sup> kod pacijenata sa kognitivnim deficitom (MMSE skor manji od 26); a Kratka skala psihijatrijske procene (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS*)<sup>203</sup> kod bolesnika sa MMSE skorom  $\geq 26$ .

NPI skala služi za procenu psihoze kod pacijenata sa demencijom. Podrazumeva skorovanje učestalosti i težine deset bihevioralnih i dva neurovegetativna domena. NPI

skalom su obuhvaćeni sledeći simptomi: sumanute ideje, halucinacije, agitacija, depresija, anksioznost, euforija, apatija, dezinhibicija, razdražljivost, poremećaj motorne aktivnosti, poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita. Prvo su postavljana skrining pitanja o postojanju svakog od navedenih neuropsihijatrijskih simptoma. Ukoliko je dobijen pozitivan odgovor, učestalost datog simptoma je ocenjivana od 1 do 4, a težina simptoma od 1 do 3. Ocena svakog simptoma je na kraju predstavljala proizvod učestalosti i težine svakog prisutnog simptoma. Skor manji od 20 ukazuje na blag poremećaj; 20-50 umeren, a skor veći od 50 ukazuje na izražen poremećaj i ispoljenost bihevioralnih simptoma.

BPRS je prvobitna bila namenjena osobama koje boluju od shizofrenije. Skalom se procenjuje prisustvo i težina ukupno 24 psihijatrijska simptoma. Stavke od 1-14 se ocenjuju na osnovu pacijentovog izveštaja tokom intervjua i odnose se na sledeće simptome: somatski problemi, anksioznost, depresija, suicidalnost, osećaj krivice, hostilnost, povišeno raspoloženje, grandioznost, sumnjičavost, halucinacije, neobični misaoni sadržaji, bizarno ponašanje, samozanemarivanje, dezorijentacija. Stavke od 15-24 se ocenjuju na osnovu opaženog ponašanja ili govora pacijenta tokom intervjua, a odnose se na konceptualnu dezorijentaciju, osiromašen afekat, emocionalno povlačenje, motornu retardaciju, napetost, nekooperativnost, uzbuđenost, rasejanost, motorna hiperaktivnost, manirizam ili poziranje. Prisustvo i težina psihijatrijskih simptoma ocenjuje se na skali od 1 (nije prisutan) do 7 (ekstremno ozbiljan). Ukupan BPRS skor je zbir ocena svih simptoma i može da se kreće u rasponu od 24 do 168, pri čemu viši skorovi ukazuju na ozbiljniju psihopatologiju.

Svi retrospektivni podaci koje su bolesnici i negovatelji davali su provereni u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji (istorije bolesti i ambulantni izveštaji).

#### **IV.Genetička analiza**

Bolesnicima i zdravim kontrolama su uzimani uzorci periferne krvi za molekularno-genetičku analizu odabranih polimorfizama *DRD2*, *ANKK1*, *DAT* i *COMT* gena. Genetičko ispitivanje je obavljeno u Laboratoriji za genetičku i molekularnu dijagnostiku neuroloških bolesti Klinike za neurologiju, UKCS, u Beogradu. U kontrolnu grupu su bili uključeni ispitanici koji nemaju PB, kao ni druga neurološka i psihijatrijska oboljenja. Struktura kontrolne grupe je prema polu i uzrastu odgovarala grupi obolelih.

U radu je vršena genotipizacija: 3 polimorfizma u *DRD2* genu (rs2283265, rs1076560, rs6277), 2 polimorfizma u *ANKK1* genu (rs1800497 i rs2734849) i 1 polimorfizma u *COMT* genu (Val158Met, rs4680). Takođe, određivan je broj varijabilnih tandemskih ponovaka (eng.

*Variabile Number Tandem Repeats*, VNTR) u 3'UTR regionu *DAT* gena. Genotipizacija polimorfizama u *DRD2*, *ANKK1* i *COMT* genima vršena je metodom PCR u realnom vremenu (eng. *Real-time Polymerase Chain Reaction*, *Real-time PCR*) korišćenjem komercijalnih TaqMan SNP Genotyping eseja na aparatu ABI Prism 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA). Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa 7500 Software (Applied Biosystems, USA). *In vitro* amplifikacija ponovaka u 3'UTR regionu *DAT* gena vršena je lančanom reakcijom polimeraze (eng. *Polymerase Chain Reaction*, PCR). Broj ponovaka je određivan razdvajanjem dobijenih PCR fragmenata na 3% agaroznom gelu.

### Uzorci krvi

Svi uzorci krvi su prikupljeni punkcijom kubitalne vene u vakutajner u kome se već nalazio antikoagulans EDTA. Na etiketi vakutajnera su upisani šifra pacijenta i godina rođenja. Uzorci krvi su čuvani na -20 °C.

### Izolacija genomske DNK

Genomska dezoksiribonukleinska kiselina (DNK) izolovana je iz periferne krvi ispitanika upotrebom komercijalnog seta PureLink® Genomic DNA Mini Kit (*Invitrogen*, SAD) prema uputstvu proizvođača.

Protokol za izolaciju genomske DNK iz periferne krvi:

1. U tubu od 1,5 ml dodato je 20 µl proteinaze K, 200 µl periferne krvi i 20 µl RNaze A;
2. Smeša je kratko vorteksovana i kratko centrifugirana (Centrifuge 5804 R, rotor FA-45-30-11, *Eppendorf*, Nemačka);
3. Potom je dodato 200 µl pufera za lizu, uzorak je kratko vorteksovan i inkubiran 10 minuta na 56 °C;
4. Zatim je dodato 200 µl 99% etanola, uzorak je kratko vorteksovan i centrifugiran;
5. Potom je uzorak prenet u QIAamp mini spin kolonicu, centrifugiran 1 minut na 9700 rpm;
6. Nakon centrifugiranja kolonica je prebačena u čistu kolektorsku tubicu od 2 ml;
7. Dodato je 500 µl pufera 1 u kolonicu, centrifugirano 1 minut na 9700 rpm, nakon toga kolonica je prebačena u kolektorsku tubicu od 2 ml;
8. Potom je dodato 500 µl pufera 2 u kolonicu, centrifugirano 3 minuta na 13000 rpm, nakon toga kolonica je prenet u tubicu od 1,5 ml;

9. Dodato je 150  $\mu$ l dejonizovane vode u kolonicu, inkubirano 5 minuta na sobnoj temperaturi, potom centrifugirano 2 minuta na 13000 rpm;
10. Eluirani uzorak čuvan je na 4 °C do analize.

### **Provera kvantiteta i kvaliteta genomske DNK**

Koncentracija DNK izmerena je na spektrofotometru BioPhotometer (*Eppendorf*, Nemačka) u plastičnim kivetama Uvette (*Eppendorf*, Nemačka), sa optičkim putem od 10 mm.

Procedura određivanja koncentracije genomske DNK:

1. Pripremljeno je 50  $\mu$ l razblaženja DNK uzorka u dejonizovanoj vodi u odnosu 1:10;
2. Na spektrofotometru podešena je absorbanca rastvarača, odnosno dejonizovane vode, kao slepe probe;
3. Zatim je izmerena absorbanca za uzorak;
4. Na spektrofotometru se prikazuje koncentracija uzorka, odnosi apsorbanci  $A_{260}/A_{280}$ ,  $A_{230}/A_{260}$  i vrednost apsorbance  $A_{340}$ .

### ***Real-time PCR (Q-PCR)***

PCR metoda se temelji na selektivnom *in vitro* umnožavanju odabranog regiona DNK kroz ponovljene cikluse toplotne denaturacije DNK i sinteze novih lanaca korišćenjem termostabilnog enzima Taq polimeraze. Umnožavanje omogućavaju dva oligonukleotidna graničnika-prajmera, veličine 15-30 nukleotida koji ograničavaju sekvencu koja se umnožava. Kada se prajmeri dodaju denaturisanoj DNK, oni se specifično vezuju za komplementarne sekvence i u prisustvu termostabilne DNK polimeraze počinje sinteza novih lanaca. Reakcija se ciklično ponavlja, a kako se prajmeri mogu vezati i za nosintetisane lance, u svakom ciklusu se eksponencijalno povećava broj dobijenih molekula. Posle 30-35 ciklusa dobijamo  $10^5$  kopija ciljne sekvence, što je dovoljno da se produkt umnožavanja vidi na elektroforetskom gelu kao traka odgovarajuće veličine.

Tokom amplifikacije PCR produkata možemo razlikovati 3 faze:

- eksponencijalna faza, tokom koje se u svakom ciklusu količina DNK duplo uvećava. Amplifikacija se u ovoj fazi najbrže dešava. Sama reakcija je u ovoj fazi visoko specifična i precizna.

- linearna faza, u kojoj se amplifikacija usporava, troše se komponente reakcionog sistema, te je moguća i degradacija produkata.
- plato, kada se reakcija zaustavlja, nema amplifikacije i stvaranja novih DNK produkata, dok je degradacija produkata sve veća.

*Real-time* PCR je postupak koji se temelji na standardnom PCR-u, ali se analiza prinosa produkata vrši kontinuirano, što omogućava pouzdanu kvantifikaciju. Zbog toga se *real-time* PCR sve češće označava kao kvantitativni PCR (Q-PCR). U Q-PCR metodi detekcija PCR amplifikacije se vrši u eksponencijalnoj fazi, u kojoj se amplifikacija najbrže dešava, a reakcija je u ovoj fazi visoko specifična i precizna. Detekcija putem Q-PCR-a se vrši u nekom od ciklusa koji je sastavni deo eksponencijalne faze, a podrazumeva registrovanje fluorescencije, emitovane od strane produkta amplifikacije. Izvor fluorescencije može da bude fluorescentna boja koja se nespecifično vezuje za dvolančanu DNK (npr. SYBER Green), ili pak specifična fluorescentno obeležena proba koja hibridizuje sa ciljanim regionom. U ovom radu je primenjena metoda koja podrazumeva primenu TaqMan proba, koja će i biti detaljnije opisana.

TaqMan proba je konstruisana tako da je komplementarna sa regionom od interesa, koji se nalazi u segmentu DNK između prajmera. Ova proba na svom 5' kraju ima kovalentno vezanu reportersku (R) boju, a na 3' kraju prigušivač (Q, od Quencher). Kada je proba slobodna ili vezana za DNK molekul, prigušivač blokira emisiju fluorescencije sa reporterske boje. U toku Q-PCR reakcije, kada se nakon denaturacije DNK za matricu vezuju prajmeri, dolazi i do vezivanja TaqMan probe za specifičan region na DNK. Ključni korak nastupa u sledećoj fazi, u kojoj Taq polimeraza 5'-3' polimeraznom aktivnošću dodaje nukleotide. Kada Taq polimeraza dospe do hibridizovane probe, zahvaljujući svojoj 5'-3' egzonukleaznoj aktivnosti ona najpre uklanja 5' nukleotid sa reporterskom bojom, koja je sada slobodna i emituje fluorescenciju.

SNP se može detektovati primenom opisane metode. U tu svrhu obično se koriste 2 TaqMan probe koje se razlikuju u jednoj bazi od interesa i obeležene su različitim bojama, te emituju različitu fluorescenciju. Ukoliko aparat detektuje samo jednu od dve boje – u uzorku je prisutan jedan alel (homozigotna konstitucija), dok detekcija obe boje označava prisustvo oba alela (heterozigotna konstitucija).

U ovom radu korišćeni su komercijalni TaqMan SNP Genotyping eseji, za gene *DRD2*, *ANKK1* i *COMT*. Eseji sadrže odgovarajuće prajmere i po dve TaqMan probe, obeležene fluorescentnim bojama VIC i FAM. Smeša dNTP, Taq polimeraze i pufera nalazila se u gotovom TaqMan RT-PCR Master Mixu.



Reakciona smeša za Q-PCR je imala sledeći sastav:

- |                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| – TaqMan RT-PCR Master Mix 2x | 7,50 µl     |
| – probe mix 20x               | 0,75 µl     |
| – DNK (30ng/µl)               | 1,00 µl     |
| – ddH <sub>2</sub> O          | do 15,00 µl |

Uslovi Q-PCR reakcije su bili:

60°/1 min

95°/10 min

---

40 ciklusa:

95°/15s

60°/1min

---

60°/1 min

Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa 7500 Software (Applied Biosystems, U.S.A.).

TaqMan SNP Genotyping eseji:

c\_25746809\_50 za rs 4680*COMT*

c\_16070796\_10 za rs2283265*DRD2*

c\_2278888\_10 za rs1076560*DRD2*

c\_11339240\_10 za rs6277*DRD2*

c\_7486676\_10 za rs1800497*ANKK1*

c\_16284208\_10 za rs2734849*ANKK1*

Prajmeri za umnožavanje VNTR ponovaka gena *DAT* PCR metodom preuzeti su iz rada Joobor R i saradnici 2000<sup>204</sup>.

DAT1 F            TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG

DAT1 R            CTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG

Reakciona smeša pripremana je u zapremini od 10 µl. Smeša je sadržala 1x puffer sa (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 0,6 mM MgCl<sub>2</sub> (*Thermo Scientific*, SAD), 0,2 mM smešu dezoksiribonukleotida (dNTPs, *Thermo Scientific*, SAD), uzvodni i nizvodni prajmer za odgovarajući segment DNK, svaki u finalnoj koncentraciji od 0,5 pmol/µl, 0,08 U *Taq*Polimerase polimeraze (*Thermo Scientific*, SAD), dejonizovanu vodu i 20 ng DNK.

PCR reakcije su izvođene u mašini Verity® Thermal Cycler (*Applied Biosystems*, SAD) u tubicama od 0,2 ml prema odgovarajućem programu (Tabela 9). Nakon završetka PCR-a uzorci su čuvani na 4°C do analize.

**Tabela 9.** *Touchdown* PCR program za amplifikaciju VNTR ponovaka *DAT* gena.

Inicijalna denaturacija	94 °C 5 min	1 ciklus
Denaturacija	94 °C 30 s	10 ciklusa
Hibridizacija	60 °C 30 s	
Elongacija	72 °C 45 s	
Denaturacija	94 °C 30 s	20 ciklusa
Hibridizacija	60 °C 30 s*	
Elongacija	72 °C 60 s	
Denaturacija	94 °C 30 s	10 ciklusa
Hibridizacija	50 °C 30 s	
Elongacija	72 °C 45 s	
Finalna elongacija	72 °C 10 min	1 ciklus

\* temperatura hibridizacije se snižava za 0,5 °C u svakom narednom ciklusu – *touchdown* PCR

Procedura pripreme agaroznog gela i analize uzoraka obuhvatila je:

1. 3% rastvor agaroze (w/v) (1.2 g agaroze u 40 ml 1xTBE pufera) u 1xTBE puferu (45 mM Tris-borat, 1 mM EDTA, pH 8,0) zagrejan je do ključanja;
2. Dodata je Midori Green boja (*Nippon Genetics*, Nemačka) u finalnoj koncentraciji 1x/ml, gel je ohlađen do 40 °C;
3. Ohlađeni gel naliven je u kadicu za elektroforezu i ostavljen da polimeriše;
4. Uzorak DNK pomešan je sa puferom za nalivanje uzoraka (0,25% bromfenolplavo (w/v), 30% glicerol (v/v)) u odnosu 5:1 i naneti na gel;
5. Elektroforeza je izvedena u 1xTBE puferu na konstantnom naponu od 90V u sistemu za elektroforezu (*HE 33 Mini Submarine*, *GE Healthcare*, Švedska);
6. Gel je izložen UV svetlu ( $\lambda=254$  nm) na transiluminatoru (UV Transilluminator, *HVD life sciences*, Austrija) i fotografisan.

Veličina dobijenih fragmenata vršena je poređenjem sa DNK standardom za dužinu (Step Ladder, 50 bp, 17 Fragments, 50-3000 bp, *Sigma-Aldrich*, SAD). Očekivana veličina PCR produkta na agaroznog gelu je 483 bp ukoliko produkt ima 10 ponovaka. Veličina jednog VNTR ponovka je 40bp a okolne sekvence 83 bp.

## V. Statistička analiza podataka

Od metoda deskriptivne statistike korišćeni su proporcija, srednja vrednost i standardna devijacija (SD).

Sve ispitivane varijable su analizirane pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bi se ispitala normalnost raspodele. Za poređenje nominalnih i ordinalnih varijabli između dve grupe ispitanika korišćeni su  $\chi^2$  test ili Fisherov test tačne verovatnoće. Značajnost razlike kontinuiranih neparametarskih varijabli između dve grupe ispitanika je ispitivana pomoću Mann-Whitneyevog U testa. Značajnost razlike kontinuiranih parametarskih varijabli između dve grupe ispitanika testirana je pomoću Studentovog t testa. Za poređenje više grupa ispitanika korišćena je parametarska ANOVA ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallis), u zavisnosti od tipa raspodele podataka.

Logistička regresija je korišćena kako bi se na osnovu statistički značajnih faktora (varijabli) predvideo ishod. U prvom koraku univarijantnim modelom ispitani su pojedinačni faktori koji su se u prethodnoj statističkoj obradi pokazali statistički značajnima ( $p < 0,05$ ). U multivarijantnom modelu kao statistički značajna uzeta p vrednost manja od 0,05. Varijable su opisane odds ratio (OR) uz pripadajući 95 % interval pouzdanosti (CI 95 %) i P vrednost. OR veći od 1 ukazuje na to da je ispitivana varijabla rizični faktor, odnosno, povećava verovatnoću za nastanak ispitivanog ishoda, pod uslovom da interval pouzdanosti ne obuhvata vrednost 1 (obe granice intervala pouzdanosti su veće od 1). OR manji od 1 ukazuje na to da ispitivana varijabla ima protektivan uticaj, odnosno smanjuje izgled za nastanak ispitivanog ishoda, pod uslovom da interval pouzdanosti ne obuhvata vrednost 1 (obe granice intervala pouzdanosti su manje od 1). Statistička obrada podataka je vršena u programu SPSS verzija 21,0 (SPSS Inc. Čikago, Illinois).

Haplotipovi su izvedeni korišćenjem Softver Impute 2<sup>205</sup>, bez korišćenja referentnih panela.

## IV. REZULTATI ISPITIVANJA

### A) Demografske i kliničke karakteristike obolelih od PB

Osnovne demografske i kliničke karakteristike obolelih od PB obuhvaćenih ovim ispitivanjem su prikazane u Tabeli 10. U studiju je bilo uključeno 234 bolesnika sa PB, 133 muškaraca (56,8%) i 101 žena (43,2%). Prosečna starost obolelih od PB u momentu ispitivanja je iznosila  $67,7 \pm 7,3$  godina, najmlađi bolesnik je imao 49, a najstariji 88 godina. Desna ruka je bila dominantna kod 229 ispitanika (97,9%). Od ukupnog broja ispitanika 53 (22,6%) je imalo završenu osnovnu školu, 120 (51,3%) srednju stručnu spremu, 61 (26,1%) višu i visoku stručnu spremu.

Kod bolesnika uključenih u ovu studiju PB je počinjala u uzrastu od  $58,2 \pm 8,1$  (od 42 do 77 godina). Bolest je u proseku trajala  $8,9 \pm 4,8$  godine. Kod 120 (52,2%) obolelih inicijalno zahvaćena strana tela je bila leva, dok je kod 110 (47,8%) obolelih bolest počela na desnoj strani tela. Simetričnu zahvaćenost na početku bolesti je imalo 4 (1,7%) bolesnika. Kod 129 (55,1%) bolesnika prvi simptomi bolesti su se pojavili na ruci, kod 26 (11,1%) na nozi, dok je kod 79 (33,8%) ispitanika bolest počela simptomima na ruci i na nozi. Inicijalni simptomi i znaci bolesti su bili: tremor kod 136 (58,1%) pacijenata, sporost kod 105 (44,9%), ukočenost kod 73 (31,2%) pacijenta, otežan hod kod 50 (21,4%), bol kod 27 (11,5%), izmenjen rukopis kod 15 (6,4%), odsustvo mahanja ruke pri hodu kod 4 (1,7%) pacijenta. Na osnovu utiska ispitivača u trenutku pregleda tremorsku formu bolesti je imalo 72 (30,8%) obolelih, dok je akinetsko-rigidna forma bila prisutna kod 162 (69,2%) ispitanika.

Na osnovu originalnog upitnika (Prilog 1), prikupljeni su podaci o postojanju i tipu motornih komplikacija (motorne fluktuacije i diskinezije), psihijatrijskih komplikacija (halucinacije, sumanutost), kao i podaci o prisustvu *freezing*-a hoda i padova. Od ukupnog broja ispitanika, motorne fluktuacije su bile prisutne kod 175 (74,8%) pacijenata. *Wearing off* je bio prisutan kod 172 (73,5%) pacijenta, iznenadni *off* kod 66 (28,2%) pacijenata, odloženi *on* kod 60 (25,6%), odsustvo *on*-na kod 35 (15,0%) pacijenata. Od ukupnog broja ispitanika diskinezije su bile prisutne kod 120 (51,3%) pacijenata. Horeične nevoljne pokrete je imalo 85 (70,8%) pacijenata, distonija je bila prisutna kod 69 (57,5%), mioklonus kod 26 (21,7%), a balizam kod 5 (4,2%) pacijenata.

**Tabela 10.** Demografske i kliničke karakteristike 234 obolelih od PB

Demografske i kliničke karakteristike	Ukupan broj ispitanika (N = 234)
Pol	
Muški	133 (56,8)
Ženski	101 (43,2)
Godine starosti	67,7±7,3 (49-88)
Uzrast na početku bolesti (godine)	58,2±8,1 (42-77)
Trajanje bolesti (godine)	8,9±4,8 (3-27)
Forma bolesti	
Tremorska	72 (30,8)
Akinetsko-rigidna	162 (69,2)
Strana na kojoj je bolest počela	
Desna	110 (47,8)
Leva	120 (52,2)
Inicijalni simptomi	
Ruka	129 (55,1)
Noga	26 (11,1)
Ruka i noga	79 (33,8)
Simptomi na početku bolesti	
Tremor	136 (58,1)
Sporost	105 (44,9)
Ukočenost	73 (31,2)
Odsustvo mahanja ruke pri hodu	4 (1,7)
Bol	27 (11,5)
Izmenjen rukopis	15 (6,4)
Otežan hod	50 (21,4)
<i>Freezing</i> hoda	132 (56,4)
Padovi	100 (42,7)
Motorne fluktuacije	175 (74,8)
<i>Wearing off</i>	172 (73,5)
Iznenadni <i>off</i>	66 (28,2)
Odloženi <i>on</i>	60 (25,6)
Odsustvo <i>on</i>	35 (15,0)
Diskinezije	120 (51,3)
Horea	85 (70,8)
Distonija	69 (57,5)
Mioklonus	26 (21,7)
Balizam	5(4,2)
Halucinacije	98 (41,9)
Sumanutost	44 (18,8)

Vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi i srednje vrednosti±standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Kada su psihijatrijske komplikacije u pitanju, halucinacije su se javile kod 98 (41,9%) obolelih, a sumanutost je zabeležena kod 44 (18,8%) pacijenata. Anamnestički *freezing* je prijavilo 132 (56,4%) ispitanika. *On freezing* je prijavilo 33 (25%) pacijenta, 56 (42,4%) pacijenata je navelo da ima *off freezing*, dok ostali nisu znali da navedu da li se *freezing* javlja

tokom *on* ili *off* perioda. Padove je imalo 100 (42,7%) ispitanika, od čega je 79 (79,0%) ispitanika referisalo padove vezane za *freezing*, a 53 (39,6%) padove nevezane za *freezing*.

Antiparkinsona terapija je započinjana u proseku nakon  $11,3 \pm 11,6$  meseci od pojave prvih simptoma bolesti (1-108 meseci). U proseku dužina primene antiparkinsonske terapije u grupi ispitanika je bila  $7,9 \pm 4,6$  godina (2-25 godina). Inicijalna terapija je najčešće bila levodopa kod 170 (72,6%) pacijenata, potom pramipeksol kod 35 (15,0%) pacijenata, ropinirol kod 12 (5,1%), selegilin kod 4 (1,7%), biperiden kod 3 (0,6%), kombinacija levodopa/selegilin kod 3 (0,6%), amantadin kod 2 (0,9%) ispitanika, dok je u ostalim pojedinačnim slučajevima terapija započinjana sledećim kombinacijama lekova: levodopa/pramipeksolom, pramipeksol/selegilin, pramipeksol/klonazepam, pramipeksol/amantadin, rasagilin. Inicijalni odgovor na levodopu je 142 (60,7%) ispitanika ocenilo kao dobar/umeren, 75 (32,1%) kao odličan, dok je 17 (7,3%) ispitanika ocenilo kao slab/nikakav. Aktuelan odgovor na levodopu je 175 (74,8%) ispitanika ocenilo kao dobar/umeren, 35 (15%) kao slab/nikakav, a 24 (10,3%) kao odličan. Vrsta terapije, prosečne doze primenjivanih antiparkinsonskih lekova i LEDD u trenutku ispitivanja kod bolesnika sa PB uključenih u ovu studiju su prikazane u Tabeli 11.

**Tabela 11.** Vrsta antiparkinsonske terapije, prosečne doze primenjivanih antiparkinsonskih lekova i LEDD kod bolesnika sa PB uključenih u ovu studiju

	Oboleli od PB N=234	Prosečna doza leka (mg/dan)
Levodopa	228 (97,4)	592,3±239,3 (50-1200)
Levodopa prolongiranog dejstvaCR	86 (36,8)	222,1±56,2 (100-300)
Agonisti dopaminskih receptora	155 (66,2)	
Pramipeksol	90 (58,1)	2,8±1,8 (0,26-16)
Ropinirol	61 (39,4)	13,4±5,4 (2-24)
Bromokriptin	4 (2,6)	16,9±11,3 (7,5-30)
Amantadin	53 (22,6)	237,7±107,8(100-400)
Inhibitori MAO		
Rasagilin	5 (2,1)	1,0±0,0 (1,0-1,0)
Inhibitori COMT		
Entakapon	17 (7,3)	941,2±197,0 (200-1000)
Levodopa+karbidopa+entakapon	11 (4,7)	525,0±182,0 (125-750)
Antiholinergički lekovi		
Biperiden	53 (22,6)	237,7±107,8 (100-400)
LEDD		918,4±364,6 (200-1995)

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi odnosno srednje vrednosti±standardna devijacija sa rasponom u zagradi; MAO – monoaminoooksidaza, COMT – katehol-O-metil transferaza, LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodope.

Prisustvo nemotornih simptoma PB zahtevalo je uvođenje dodatne terapije za njihovo lečenje, te je lekove iz grupe benzodiazepina primalo 123 (52,6%) pacijenta, antidepresive 83 (35,5%), antipsihotike 45(19,2%) pacijenata, dok je inhibitore holinesteraze i memantin koristilo 13 (5,6%) ispitanika. U Tabeli 12. je dat detaljan prikaz vrste i učestalosti primene terapije za nemotorne simptome PB u grupi ispitanika.

**Tabela 12.** Vrsta i učestalost primene terapije za nemotorne simptome PB u grupi ispitanika

	<b>Oboleli sa PB N=234</b>
<b>Antipsihotici</b>	45 (19,2)
Klozapin	37 (82,2)
Kvetiapin	8 (17,8)
<b>Antidepresivi</b>	83 (35,5)
Fluoksetin	7 (8,4)
Escitalopram	29 (34,9)
Paroksetin	7 (8,4)
Sertralin	11 (13,3)
Moklobemid	4 (4,8)
Mirtazapin	1 (1,2)
Venlafaksin	14 (16,9)
Klomipramin	1 (1,2)
Maprotilin	1 (1,2)
Mianserin	2 (2,4)
Trazodon	1 (1,2)
Mianserin+escitalopram	2 (2,4)
Paroksetin+pregabalin	1 (1,2)
Sertralin+mirtazapin	1 (1,2)
Sertralin+mianserin	1 (1,2)
<b>Benzodiazepini</b>	123 (52,6)
Alprazolam	26 (21,1)
Bromazepam	8 (6,5)
Diazepam	1 (0,8)
Lorazepam	16 (13,0)
Klonazepam	66 (53,7)
Alprazolam+klonazepam	5 (4,1)
Bromazepam+klonazepam	1 (0,8)
<b>Inhibitori holinesteraze i memantin</b>	13 (5,6)
Rivastigmin	8 (61,5)
Donepezil	3 (23,1)
Memantin	2 (15,4)
<b>Ostali lekovi</b>	9 (3,8)
Zolpidem	1 (11,1)
Topiramat	1 (11,1)
Pregabalin	1 (11,1)
Piridostigmin	1 (11,1)
Primidon	2 (22,2)
Midodrin	2 (22,2)
Trospium	1 (11,1)

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

**I) Klinička procena ispitanika obolelih od PB** je podrazumevala: (1) procenu težine bolesti, stadijuma bolesti i procenu funkcionalne sposobnosti obolelog ispitanika (UPDRS, HY, S&E), (2) bihevioralnu procenu ispitanika (HDRS i HARS), (3) procenu kognitivnog statusa (MMSE) i (4) prisustvo nemotornih simptoma (NMSQuest).

(1) Procena težine PB vršena je pomoću UPDRS skale u *on* stanju. Prosečna vrednost ukupnog UPDRS skora je iznosila  $64,4 \pm 26,2$  (11,0-159,0), dok su prosečne vrednosti subskorova iznosile redom: UPDRS I  $4,4 \pm 3,1$  (0-15), UPDRS II  $16,8 \pm 8,2$  (2-44), UPDRS III  $37,8 \pm 14,1$  (8-90) i UPDRS IV deo  $5,4 \pm 4,3$  (0-18). U trenutku ispitivanja oboleli od PB su imali  $2,8 \pm 0,8$  (1-5) stadijum bolesti po Hoehn i Yahr. Od ukupnog broja ispitanika 138 (58,9%) je imalo blagu formu bolesti (stadijum 1 i 2 po HY skali), 52 (22,2%) umerenu formu bolesti (stadijum 3 po HY skali), dok je uznapredovala formu (stadijum 4 i 5) imalo 44 (18,8%) ispitanika. Prosečna vrednost S&E u *on* fazi je iznosila  $70,5 \pm 18,0$ , a u *off* fazi u grupi ispitanika je iznosila  $58,7 \pm 21,5$ . Težina i stadijum PB i funkcionalna sposobnost obolelih ispitanika je prikazana u Tabeli 13.

**Tabela 13.** Težina i stadijum PB i funkcionalna sposobnost obolelih ispitanika

	Ukupan broj ispitanika (N = 234)
UPDRS ukupan skor	$64,4 \pm 26,2$ (11,0-159,0)
UPDRS I	$4,4 \pm 3,1$ (0-15)
UPDRS II	$16,8 \pm 8,2$ (2-44)
UPDRS III	$37,8 \pm 14,1$ (8-90)
UPDRS IV	$5,4 \pm 4,3$ (0-18)
HY stadijum bolesti	$2,8 \pm 0,8$ (1-5)
Stadijum 1 i 2 (blaga PB)	138 (58,9)
Stadijum 3 (umerena PB)	52 (22,2)
Stadijum 4 i 5 (uznapredovala PB)	44 (18,8)
S&E skor u <i>on</i> fazi	$70,5 \pm 18,0$ (10-100)
S&E skor u <i>off</i> fazi	$58,7 \pm 21,5$ (0-100)

Vrednosti u tabeli predstavljaju srednju vrednost  $\pm$  standardna devijacija sa rasponom u zagradi; UPDRS - Unificirane skale za ocenjivanje PB, H&Y - Hoehn i Yahr skala, S&E- Modifikovana skala dnevnih aktivnost po Schwabeu i Englandu

(2) Bihevioralna procena, odnosno, psihički status obolelih od PB, procenjivan je pomoću HDRS i HARS skala. Prosečna vrednost ukupnog skora HDRS je iznosila  $11,6 \pm 7,4$  (0-33). Od ukupnog broja ispitanika 67 (28,6%) obolelih je imalo normalan nalaz (ukupan skor HDRS  $<7$ ), simptome blage depresije (skor 8-13) je imalo 79 (33,8%) ispitanika, umerene depresije (skor 14-18) 45 (19,2%), teške depresije (skor 19-22) 22 (9,4%) i veoma teške depresije (skor  $>23$ ) 21 (9,0%) pacijenat. Prosečna vrednost ukupnog skora HARS je



iznosila  $8,9 \pm 6,2$  (0-28). Od ukupnog broja ispitanika 186 (79,5%) je imalo normalne vrednosti HARS skora, 21 (43,8%) ispitanik je imao blagu anksioznost (skor 14-17), 22 (45,8%) umerenu anksioznost (skor 18-24), tešku anksioznost (skor  $\geq 25$ ) 5 (10,4%) ispitanika.

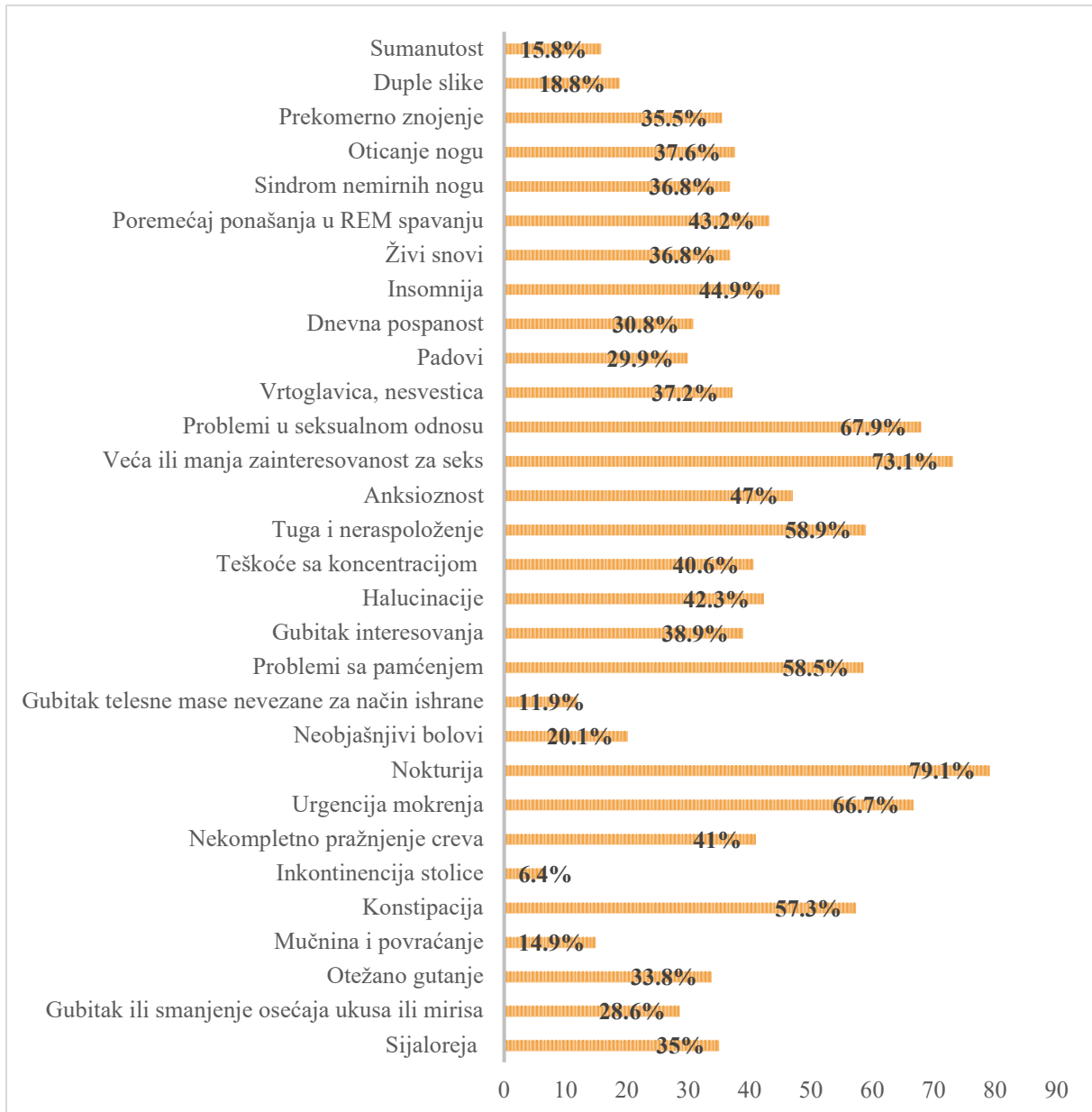
(3) Kognitivni skrining obolelih je vršen pomoću MMSE. Prosečna vrednost MMSE skora je iznosila  $26,5 \pm 3,9$  (7-30). Od ukupnog broja ispitanika 155 (66,2%) je imalo  $MMSE > 26$ , a 79 (33,8%) je imalo vrednost  $MMSE \leq 26$ . HDRS, HARS i MMSE skorovi u grupi ispitanika sa PB su dati u Tabeli 14.

**Tabela 14.** HDRS, HARS i MMSE skorovi u grupi obolelih od PB

	<b>Ukupan broj ispitanika (N = 234)</b>
<b>HDRS ukupan skor</b>	<b>11,6<math>\pm</math>7,4 (0,0-33,0)</b>
Normalan nalaz	67 (28,6)
Blaga depresija	79 (33,8)
Umerena depresija	45 (19,2)
Teška depresija	22 (9,4)
Veoma teška depresija	21 (9,0)
<b>HARS ukupan skor</b>	<b>8,9<math>\pm</math>6,2 (0,0-28,0)</b>
Normalan nalaz	186 (79,5)
Blaga anksioznost	21 (43,8)
Umerena anksioznost	22 (45,8)
Teška anksioznost	5 (10,4)
<b>MMSE ukupan skor</b>	<b>26,5<math>\pm</math>3,9 (7,0-30,0)</b>
>26	155 (66,2)
$\leq 26$	79 (33,8)

Vrednosti u tabeli su prikazane kao srednja vrednost $\pm$ SD, odnosno broj pacijenata sa procentom u zagradi; HDRS-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti, HARS-Hamiltonova skala anksioznosti, MMSE-Mini mental state test.

(4) Prisustvo nemotornih simptoma i znakova PB je vršeno putem skrining upitnika PD NMSQuest. Prosečna vrednost ukupnog broja pozitivnih odgovora je iznosila  $11,9 \pm 5,9$  (0,0-26,0). Učestalost nemotornih simptoma u grupi ispitanika prema NMSQuest je prikazana na Slici 18.



**Slika 18 .** Učestalost nemotornih simptoma u grupi ispitanika prema NMSQuest

**II) Procena prisutnih komplikacija dugotrajne primene levodope** je podrazumevala upotrebu kliničkih testova za: (1) kvantifikovanje nevoljnih pokreta (AIMS), (2) procenu halucinacija (TUHARS i UM-PDHQ) i (3) procenu psihoze (NPI i BPRS).

(1) Ukupan broj pacijenata sa diskinezijama je bio 120 (51,3%). Prosečna vrednost AIMS skale za nevoljne pokrete je iznosila  $8,0 \pm 7,3$  (0-32,0).

(2) Od ukupnog broja ispitanika sa PB, halucinacije su bile prisutne kod 98 (41,9%) pacijenata. Detaljan prikaz kvantitativne procene halucinacije kod ispitanika putem TUHARS i UM-PDHQ skale je dat u tabeli 15. Prosečna vrednost TUHARS skora je bila  $8,3 \pm 4,2$ , minimalna vrednost skora je bila 2,0, a maksimalna 19,0. Na osnovu TUHARS upitnika

vizuelne halucinacije je imao 91 (92,9%) ispitanik, auditivne 35 (35,7%), mirisne 6 (6,1%), taktilne 5 (5,1%), cenestetičke 3 (3,1%). Od ukupnog broja pacijenata sa halucinacijama, samo vizuelne halucinacije je imalo 58 (59,2%), vizuelne i slušne halucinacije 28 (28,6%), samo slušne halucinacije 6 (6,1%), vizuelne, slušne i mirisne 3 (3,1%), vizuelne, slušne, mirisne i taktilne 1 (1,0%), vizuelne, slušne, mirisne i cenestetičke 1 (1,0%).

Od ukupnog broja pacijenata kod kojih su se javile halucinacije 33 (33,7%) pacijenta je navelo da ima halucinacije do 3 puta mesečno, 13 (13,3%) jednom nedeljno, 18 (18,4%) 2-3 puta nedeljno, 22 (22,4%) nekoliko puta nedeljno, ali ne svakodnevno, dok je 12 (12,2%) pacijenata prijavilo da su halucinacije prisutne više puta tokom dana. Od ukupnog broja obolelih sa halucinacijama 62,2% ispitanika je imalo halucinacije sa očuvanim uvidom. Dodatno opterećenje zbog prisustva halucinacija kod obolelog je referisalo 69,4% staratelja, od čega je veliki stepen dodatnog opterećenja imalo 26,5%, a veoma veliki 7,1% staratelja. Od ukupnog broja pacijenata koji su imali halucinacije 51 (52%) pacijent je prijavio da ima halucinacije tokom noći, dok su se kod 47 (48%) halucinacije javljale tokom dana. Među pacijentima koji su naveli da nemaju halucinacije tokom noći, njih 22 (45,8%) je referisalo iskustvo živih snova.

I deo UM-PDHQ skale se, takođe, odnosio na kvantitativnu procenu halucinacija. U Tabeli 15. se može videti da se zastupljenost pojedinih tipova halucinacija nije značajno razlikovala u odnosu na onu koju su pacijenti referisali putem TUHARS skale. Kada je u pitanju učestalost pojave halucinacija rezultati koji su dobijeni UM-PDHQ skale su, takođe, u skladu sa onim koji su već dobijeni putem TUHARS skale, s tim da razlike koje su prisutne su posledica samo delimično drugačijeg načina kategorisanja odgovora. Kada je u pitanju dužina trajanja halucinacija na osnovu procene pacijenta/staratelja, dobijeno je da 24 (24,5%) pacijenata ima halucinacije kratkog trajanja (<1 sekunde), 47 (48%) srednjeg trajanja (<10 sekundi), dok su kod 27 (27,6%) ispitanika one produženog trajanja (>10 sekundi). Kod 57 (58,2%) pacijenata halucinacije ne izazivaju uznemirenost, dok kod ostalih izazivaju različit stepen uznemirenosti te je 24 (24,5%) ispitanika prijavilo blag, 16 (16,3%) umeren, a 1 pacijent veliki stepen uznemirenosti tokom trajanja halucinacija.

**Tabela 15.** Kvantitativna procena halucinacija putem TUHARS i UM-PDHQ skala kod obolelih od PB (N=98)

TUHARS skala		UM-PDHQ skala	
<b>Tip halucinacija</b>		<b>Tip halucinacija</b>	
Vizuelne	91 (92,9)	Vizuelne	91 (92,9)
Auditivne	35 (35,7)	Auditivne	35 (35,7)
Mirisne	6 (6,1)	Mirisne	6 (6,1)
Taktilne	5 (1,1)	Taktilne	9 (9,2)
Cenestetičke	3 (3,1)	Ukus	0
<b>Učestalost pojave halucinacija</b>		<b>Učestalost pojave halucinacija</b>	
Do 3 puta mesečno	33 (33,7)	Samo nekoliko puta	23 (23,5)
1 nedeljno	13 (13,3)	Povremeno (<1 nedeljno)	17 (17,3)
2-3 puta nedeljno	18 (18,4)	Često (oko 1 nedeljno)	10 (10,2)
Nekoliko puta nedeljno, ali ne svaki dan	22 (22,4)	Nekoliko puta nedeljno, ali <1 dnevno	36 (36,7)
>1 dnevno	12 (12,2)	Vrlo često (bar 1 dnevno)	12 (12,2)
<b>Težina halucinacija</b>		<b>Trajanje halucinacija</b>	
Uvek siguran da nisu stvarne	61 (62,2)	Kratkog trajanja <1 ses	24 (24,5)
Veruje da nisu stvarne nakon što mu objasne da nisu stvarne	20 (20,4)	Srednjeg trajanja <10 sec	47 (48,0)
Veruje da su stvarne i nakon što mu objasne da nisu stvarne	13 (13,3)	Produženog trajanja >10 sec	27 (27,6)
Halucinacije i deluzije	3 (3,1)	<b>Broj senzacija/slika koje doživljava</b>	
Halucinacije i deluzije uz strah, uzbuđenje	1 (1,0)	1	60 (61,2)
<b>Stepen dodatnog opterećenja staratelja zbog halucinacija</b>		2 ili 3	19 (19,4)
Bez dodatnog opterećenja	30 (30,6)	Nekoliko (>3)	19 (19,4)
Blago	12 (12,2)	<b>Stepen uznemirenosti</b>	
Umereno	23 (23,5)	Bez efekta/prijateljske	57 (58,2)
Veliko	26 (26,5)	Blaga	24 (24,5)
Veoma veliko	7 (7,1)	Umerena	16 (16,3)
<b>Prisustvo halucinacija tokom noći</b>		Velika	1 (1,0)
Da	51 (52,0)		
Ne	47 (48,0)		
<b>Pacijenti koji imaju halucinacije tokom noći</b>			
Doživljava halucinacije dvosmisleno, kao san	8 (15,7)		
Razume da su to halucinacije	25 (49,0)		
Ne može da razume da su to halucinacije	16 (31,4)		
Razgovara sa halucinacijama	2 (3,9)		
<b>Pacijenti koji nemaju halucinacije tokom noći</b>			
Imaju žive snove	22 (45,8)		
Nemaju žive snove	26 (54,2)		

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj pacijenata sa procentom u zagradi; TUHARS-Tottori University Hallucination Rating Scale, UM-PDHQ-The University of Miami Parkinson's disease Hallucinations Questionnaire.

II deo UM-PDHQ skale je korišćen za kvalitativnu procenu halucinacija i detaljan prikaz dobijenih rezultata je dat u Tabeli 16.

**Tabela 16.** Kvalitativna procena halucinacija kod obolelih od PB na osnovu UM-PDHQ skale (N=98)

<b>Oboleli sa halucinacijama</b>		
<b>N=98</b>		
Prisustvo očnog oboljenja		
	Da	78 (79,6)
	Ne	20 (20,4)
Skorašnje promene u terapiji		
	Da	14 (14,3)
	Ne	84 (85,7)
Halucinacije		
	On	5 (5,1)
	Off	3 (3,1)
	Ne odnosi se na on/off fazu	90 (91,8)
Šta vidi?		
	Neformirana senka	31 (6,6)
	Cela lica	13 (2,8)
	Celi ljudi	42 (42,9)
	Fragmentisana lica nepoznata	11 (11,2)
	Fragmentisana lica poznata	7 (7,1)
	Životinje	24 (24,5)
	Insekti/reptili	9 (1,9)
	Objekti	18 (18,4)
Da li postoji nešto što možete da uradite da slike/senzacije nestanu?		
	Da	17 (17,3)
	Ne	81 (82,7)
Doba dana kada se javljaju halucinacije		
	Tokom dana	33 (33,7)
	Tokom noći	16 (16,3)
	U sumrak	9 (9,2)
	U bilo koje vreme	40 (40,8)
Da li slike prave zvukove ili buku?		
	Da	11 (12,1)
	Ne	80 (87,9)
Da li se slike pokreću?		
	Da	59 (64,8)
	Ne	32 (35,2)
Da li su slike normalne veličine?		
	Normalne veličine	80 (87,9)
	Manje od normalnog	7 (7,7)
	Veće od normalnog	4 (4,4)
Da li su slike transparentne ili čvrste?		
	Transparentne	30 (33,0)
	Čvrste	61 (67,0)
Da li su slike u boji?		
	Da	48 (52,7)
	Ne, crno-bele	43 (47,3)
Da li je početak halucinacija postepen ili nagao?		
	Postepen	7 (7,1)
	Nagao	82 (83,7)
	Ne može da se izjasni	9 (9,2)

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj pacijenata sa procentom u zagradi.

(3) NINDS/NIMH kriterijume za dijagnozu psihoze u PB (PPB) je ispunio 101 (43,2%) ispitanik. Od ukupnog broja ispitanika sa psihozom, halucinacije je imalo 98

(97,0%), deluzije 33 (32,7%), iluzije 23 (22,8%) i halucinacije prisustva 18 (17,8%) ispitanika. Od ukupnog broja pacijenata sa psihotičnim simptomima minorne fenomene je imalo 25 (24,7%) pacijenata (vizuelne iluzije je imalo 14 pacijenata, halucinacije prisustva 18, halucinacije prolaza 9).

Kod bolesnika koji su ispunili NINDS/NIMH kriterijume za dijagnozu PPB, dalja evaluacija psihoze je vršena putem: BPRS kod bolesnika sa očuvanim kognitivnim funkcijama (MMSE>26), i NPI skale kod pacijenata sa kognitivnim deficitom (MMSE ≤ 26). Od ukupnog broja ispitanika sa PPB, 29 (28,7%) pacijenata je imalo i kognitivni deficit, dok kod preostalih 72 (71,3%) nije bilo poremećaja kognitivnih funkcija procenjeno MMSE.

Prosečna vrednost NPI 10 skora je bila 25,5±12,7 (5,0-54,0). Blagu narušenost i ispoljenost bihejvioralnih poremećaja (NPI 10<20) je imalo 11 (37,9%) pacijenata, umerenu (NPI 10 skor 20-50) 17 (58,6%) ispitanika, dok je izražena narušenost (NPI 10 skor>50) je bila prisutna kod 1 (3,4%) obolelog. Prosečan NPI 12 skor je bio 30,3 (6-66). U tabeli 17. dat je prikaz zastupljenosti, učestalosti javljanja i intenzitet psihotičnih simptoma ocenjeno putem NPI 12 skale.

**Tabela 17.** Zastupljenost, učestalost javljanja i intenzitet psihotičnih simptoma prema NPI 12 skali

	N(%)	Učestalost javljanja (1-4)	Intenzitet tegoba (1-3)
Deluzije	15 (51,7)	0,9	0,8
Halucinacije	29 (100)	2,9	2,1
Agitacija	10 (34,5)	0,3	0,6
Depresija	28 (96,6)	2,8	2,0
Anksioznost	26 (89,7)	2,3	1,6
Euforija	1 (3,4)	0,03	0,03
Apatija	13 (44,8)	1,3	0,9
Dezinhibovanost	5 (17,2)	0,3	0,2
Iritabilnost	9 (31,0)	0,6	0,4
Poremećaj motornog ponašanja	0 (0,0)	0,0	0,0
Poremećaj spavanja	18 (62,0)	1,9	1,3
Poremećaji ishrane	4 (13,8)	0,3	0,3

Vrednosti u tabeli predstavljaju prosečne vrednosti sa procentom u zagradi

Najčešći psihijatrijski simptomi su bili halucinacije (100% ispitanika), potom depresija (96,6%), anksioznost (89,7%), poremećaji spavanja (62,9%), deluzije (51,7%).

Prosečna vrednost ukupnog BPRS skora u grupi ispitanika je bila 37,9 (25,0-66,0). U Tabeli 18. je dat detaljan prikaz prisustva i težine psihijatrijskih simptoma putem BPRS.

**Tabela 18.** Prisustvo i težina psihijatrijskih simptoma prema BPRS u grupi ispitanika

	Srednja vrednost	SD	Medijana	Opseg
Somatski problemi	2,3	1,3	2,0	1-6
Anksioznost	2,8	1,2	3,0	1-6
Depresija	3,0	1,3	3,0	1-6
Suicidalnost	1,1	0,5	1,0	1-4
Osećaj krivice	1,3	0,7	1,0	1-4
Hostilnost	1,1	0,6	1,0	1-6
Povišeno raspoloženje	1,1	0,6	1,0	1-4
Grandioznost	1,1	0,4	1,0	1-4
Sumnjičavost	1,6	1,1	1,0	1-5
Halucinacije	2,5	1,2	3,0	1-5
Neobični misaoni sadržaji	1,1	0,6	1,0	1-5
Bizarno ponašanje	1,0	0,2	1,0	1-2
Samozanemarivanje	1,1	0,4	1,0	1-4
Dezorijentacija	1,1	0,4	1,0	1-3
Konceptualna dezorijentacija	1,6	0,9	1,0	1-5
Osiromašeni afekat	1,9	1,0	2,0	1-4
Emocionalno povlačenje	1,8	0,9	1,0	1-4
Motorna retardacija	2,2	2,5	2,0	1-6
Napetost	2,4	1,0	2,0	1-5
Nekooperativnost	1,1	0,4	1,0	1-4
Uzbuđenost	1,2	0,5	1,0	1-4
Rasejanost	1,2	0,5	1,0	1-3
Motorna hiperaktivnost	1,2	0,6	1,0	1-5
Manirizam ili poziranje	1,0	0,3	1,0	1-3

*BPRS-Brief Psychiatric Rating Scale*

## **B. Poređenje grupa obolelih u odnosu na prisustvo komplikacija dugotrajne primene levodope**

### **1. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa diskinezijama i grupe obolelih bez diskinezija**

Detaljan prikaz poređenja demografskih, kliničkih i terapijskih karakteristika grupe obolelih sa diskinezijama i grupe obolelih bez diskinezija je dat u Tabeli 19.

**Tabela 19.** Poređenje grupe obolelih sa diskinezijama i grupe obolelih bez diskinezija

	Oboleli od PB sa diskinezijama N=120	Oboleli od PB bez diskinezija N=114	<i>p</i>
Pol: muškarci/žene	59 (49,2)/61 (50,8)	74 (64,9)/40 (35,1)	<b>0,015</b>
Godine starosti	66,8±6,9 (50-86)	67,4±7,6 (49-83)	0,517
Uzrast na početku bolesti	55,9±7,4 (42-75)	60,7±8,1 (42-77)	<b>&lt;0,001</b>
Trajanje bolesti (godine)	10,9±4,8 (3-27)	6,7±3,6 (3-20)	<b>&lt;0,001</b>
Strana tela na kojoj je bolest počela (desna/leva)	54 (45,4)/65 (54,6)	56 (50,5)/55 (49,5)	0,442
Simptomi na početku bolesti			
Tremor	66 (55,0)	70 (61,4)	0,321
Sporost	55 (45,8)	50 (43,9)	0,762
Ukočenost	44 (36,7)	29 (25,4)	0,064
Odsustvo sinkinetskih pokreta	3 (2,5)	1 (0,9)	0,338
Bol	17 (14,2)	10 (8,8)	0,197
Izmenjen rukopis	11 (9,2)	4 (3,5)	0,077
Otežan hod	29 (24,2)	21 (18,4)	0,284
Terapija započeta nakon prvih simptoma (meseći)	12,4±11,1(1-60)	10,1±12,1 (1-108)	0,054
Dnevna doza levodopa (mg)	667,1±238,3 (50-1200)	517,5±216,6 (100-1000)	<b>&lt;0,001</b>
Inicijalni odgovor na levodopu			
Odličan	38 (31,7)	37 (32,5)	<b>0,012</b>
Dobar/umeren	79 (65,8)	63 (55,3)	
Slab/nikakav	3 (2,5)	14 (12,3)	
Aktuelni odgovor na levodopu			
Odličan	9 (7,5)	15 (13,2)	0,356
Dobar/umeren	93 (77,5)	82 (71,9)	
Slab/nikakav	18 (15,0)	17 (14,9)	
Dopaminski agonisti	85 (70,8)	70 (61,4)	0,127
Amantadin	42 (35,9)	11 (9,6)	<b>&lt;0,001</b>
Entakapon	13 (10,8)	4 (3,5)	<b>0,031</b>
LEDD	1073,6±349,4 (400-1995)	755,1±305,2 (200-1550)	<b>&lt;0,001</b>
Halucinacije	65 (54,2)	33 (28,9)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS ukupan skor	74,6±25,5 (33-159)	53,6±22,5 (11-144)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS I	5,1±3,3 (0-15)	3,6±2,8 (0-13)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS II	19,7±8,1 (7-44)	13,8±7,2 (2-44)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS III	41,7±14,0 (16-90)	33,7±13,0 (8-87)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS IV	8,1±4,1 (0-18)	2,5±1,9 (0-8)	<b>&lt;0,001</b>
HY	3,1±0,8 (2-5)	2,4±0,6 (1-5)	<b>&lt;0,001</b>
HDRS	13,6±7,4 (0-30)	9,5±6,8 (0-33)	<b>&lt;0,001</b>
HARS	10,4±6,2 (0-28)	7,4±5,7 (0-27)	<b>&lt;0,001</b>
MMSE	26,4±3,6 (12-30)	26,9±3,6 (7-30)	0,281
NMSQuest	13,6±5,7 (0-25)	10,1±5,7 (0-26)	<b>&lt;0,001</b>

Vrednosti u tabeli predstavljaju prosečne vrednosti sa procentom u zagradi tj prosečna vrednost±SD (min-max). LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodope; UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating Score*; H&Y-*Hoehn and Yahr*; HDRS-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; MMSE-*Mini Mental Test*; NMSQuest-Upitnik za nemotorne simptome PB.

\* Prikazane *p* vrednosti su dobijene pomoću Mann-Whitneyevog *U* testa za kontinuirane promenljive i Pearsonovog  $\chi^2$  testa za kategorijalne promenljive poređenjem dve grupe (pacijenti sa i bez diskinezija). Statistički značajna razlika je  $p<0,05$ . Karakteristike pacijenata koje su se značajno razlikovale među grupama ( $p<0,05$ ) prikazane su podebljanim slovima.

Kada su u pitanju godine starosti, simptomi na početku bolesti, strana tela na kojoj je bolest počela, vreme kada je terapija započeta, aktuelni odgovor na levodopu nije bilo



statistički značajne razlike između grupe obolelih sa diskinezijama i grupe obolelih bez diskinezijama. Diskinezije su bile statistički značajno češće kod ženskog pola. Oboleli sa diskinezijama su na početku bolesti u proseku bili značajno mlađi u odnosu na pacijente kod kojih se nisu javile diskinezije ( $55,9 \pm 7,4$  vs.  $60,7 \pm 8,1$ ;  $p < 0,001$ ). Bolest je u proseku duže trajala u grupi pacijenata sa diskinezijama u odnosu na pacijente bez diskinezija ( $10,9 \pm 4,8$  vs.  $6,7 \pm 3,6$ ;  $p < 0,001$ ). Prosečna dnevna doza levodope je bila statistički značajno viša u grupi ispitanika sa diskinezijama u odnosu na grupu bez diskinezija ( $667,1 \pm 238,3$  vs.  $517,5 \pm 216,6$ ;  $p < 0,001$ ). LEDD je bila statistički značajno veća u grupi obolelih sa diskinezijama u odnosu na grupu obolelih bez diskinezija ( $1073,6 \pm 349,4$  vs.  $755,1 \pm 305,2$ ;  $p < 0,001$ ). U grupi obolelih kod kojih su se javile diskinezije pronađena je statistički značajno veća učestalost halucinacija u odnosu na obolele kod kojih se nisu javile diskinezije ( $p < 0,001$ ).

U grupi obolelih sa diskinezijama su zabeležene statistički značajno viši skorovi ukupnog UPDRS-a, kao i UPDRS I, II, III i IV u odnosu na grupu pacijenata kod kojih se nisu javile diskinezije. Takođe, u grupi obolelih sa diskinezijama su bile statistički značajno veće vrednosti HY, HDRS, HARS i NMSQ u odnosu na grupu bez diskinezija.

## **2. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa halucinacijama i grupe obolelih bez halucinacija**

Oboleli sa halucinacijama se nisu značajno razlikovali po polu, godinama starosti, inicijalnim simptomima bolesti, strani tela na kojoj je bolest počela, inicijalnom i aktuelnom odgovoru na levodopu u odnosu na obolele bez halucinacija. Oboleli sa halucinacijama su na početku bolesti u proseku bili mlađi u odnosu na pacijente kod kojih se nisu javile halucinacije ( $56,7 \pm 7,2$  vs.  $59,4 \pm 8,5$ ;  $p = 0,009$ ). Bolest je u proseku duže trajala u grupi pacijenata sa halucinacijama u odnosu na pacijente bez halucinacija ( $10,9 \pm 4,7$  vs.  $7,7 \pm 4,4$ ;  $p < 0,001$ ). Prosečna dnevna doza levodope i ekvivalentna doza levodope su bile statistički značajno više u grupi ispitanika sa halucinacijama u odnosu na grupu bez halucinacija ( $667,4 \pm 226,3$  vs.  $538,7 \pm 234,6$ ;  $p < 0,001$ ,  $1048,5 \pm 338,8$  vs.  $824,7 \pm 354,8$ ;  $p < 0,001$ , redom).

Skorovi primenjenih skala (UPDRS, UPDRS I, II, III i IV, HY, HDRS, HARS, NMSQuest) su bili statistički značajno viši u obolelih sa halucinacija u odnosu na grupu bez halucinacija.

Detaljan prikaz poređenja demografskih, kliničkih i terapijskih karakteristika grupe obolelih sa halucinacijama i grupe obolelih bez halucinacija je dat u Tabeli 20.

**Tabela 20.** Poređenje grupe obolelih sa halucinacijama i grupe obolelih bez halucinacija

	<b>Oboleli od PB sa halucinacijama N=98</b>	<b>Oboleli od PB bez halucinacija N=136</b>	<b>p</b>
Pol: muškarci/žene	54 (55,1)/44 (44,9)	79 (58,1)/ 57 (41,9)	0,649
Godine starosti	67,1±7,2 (50,0-86,0)	67,0±7,4 (49,0-83,0)	0,928
Uzrast na početku bolesti	56,7±7,2 (42,0-72,0)	59,4±8,5 (42,0-77,0)	<b>0,009</b>
Trajanje bolesti (godine)	10,9±4,7 (3-27)	7,7±4,4 (3-20)	<b>&lt;0,001</b>
Strana tela na kojoj je bolest počela (desna/leva)	43 (45,3)/52 (54,7)	67 (49,6)/ 68 (50,4)	0,514
Simptomi na početku bolesti			
Tremor	56 (57,1)	80 (58,8)	0,797
Sporost	44 (44,9)	61 (44,9)	0,995
Ukočenost	35 (35,7)	38 (27,9)	0,205
Odsustvo sinkinetskih pokreta	2 (2,0)	2 (1,5)	0,740
Bol	14 (14,3)	13 (9,6)	0,264
Izmenjen rukopis	5 (5,1)	10 (7,4)	0,488
Otežan hod	27 (27,6)	23 (16,9)	0,500
Terapija započeta nakon prvih simptoma (meseći)	10,8±9,4 (1,0-60,0)	11,7±13,0 (1,0-108,0)	0,869
Inicijalni odgovor na levodopu			
Odličan	26 (26,5)	49 (36,0)	0,288
Dobar/umeren	65 (66,3)	77 (56,6)	
Slab/nikakav	7 (7,1)	10 (7,4)	
Aktuelni odgovor na levodopu			
Odličan	8 (8,2)	16 (11,8)	0,355
Dobar/umeren	72 (73,5)	103 (75,7)	
Slab/nikakav	18 (18,4)	17 (12,5)	
Dnevna doza levodopa (mg)	667,4±226,3 (150-1200)	538,7±234,6 (50-1200)	<b>&lt;0,001</b>
Dopaminski agonisti	65 (66,3)	90 (66,2)	0,981
Amantadin	22 (22,4)	31 (22,8)	0,950
Entakapon	11 (11,2)	6 (4,4)	<b>0,048</b>
LEDD	1048,5±338,8 (400-1995)	824,7±354,8 (200-1720)	<b>&lt;0,001</b>
Diskinezije	65 (66,3)	55 (40,4)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS ukupan skor	76,9±24,9 (31,0-144,0)	55,4±23,5 (11,0-159,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS I	6,6±3,1 (0,0-15,0)	2,8±2,1 (0,0-9,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS II	20,6±8,2 (7,0-44,0)	14,2±7,2 (2,0-44,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS III	42,8±14,1 (19,0-87,0)	34,2±13,0 (8,0-90,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS IV	6,9±3,8 (0,0-18,0)	4,3±4,3 (0,0-18,0)	<b>&lt;0,001</b>
HY	3,2±0,8 (2-5)	2,5±0,7 (1-5)	<b>&lt;0,001</b>
HDRS	15,3±7,3 (0,0-33,0)	8,9±6,3 (0,0-30,0)	<b>&lt;0,001</b>
HARS	11,3±5,9 (0,0-28,0)	7,2±5,7 (0,0-27,0)	<b>&lt;0,001</b>
MMSE	25,6±4,3 (7,0-30,0)	27,4±2,8 (13,0-30,0)	<b>&lt;0,001</b>
NMSQ	15,6±4,9 (3,0-26,0)	9,2±5,1 (0,0-22,0)	<b>&lt;0,001</b>
AIMS	8,2±7,1 (0,0-28,0)	7,9±7,5 (0,0-32,0)	0,681

Vrednosti u tabeli predstavljaju prosečne vrednosti sa procentom u zagradi tj prosečna vrednost±SD (min-max).

LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodope; UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating Score*; H&Y-*Hoehn and Yahr*; HDRS-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; MMSE-*Mini Mental Test*; NMSQuest-Upitnik za nemotorne simptome PB. AIMS-*Abnormal Involuntary Movement Scale*

\* Prikazane p vrednosti su dobijene pomoću Mann-Whitneyevog U testa za kontinuirane promenljive i Pearsonovog  $\chi^2$  testa za kategorijalne promenljive poređenjem dve grupe (pacijenti sa i bez halucinacija). Statistički značajna razlika je  $p<0,05$ . Karakteristike pacijenata koje su se značajno razlikovale među grupama ( $p<0,05$ ) prikazane su podebljanim slovima.

### **3. Razlike u demografskim, kliničkim i terapijskim specifičnostima grupe obolelih sa psihozom i grupe obolelih bez psihoze**

U odnosu na pol, godine starosti i motorni fenotip nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa PPB i grupe obolelih bez PPB. U grupi obolelih sa PPB bolest je počinjala prosečno u 56,8±7,3 godina, a u grupi obolelih bez PPB u 59,3±8,5 godina ( $p=0,017$ ). Kod obolelih sa PPB bolest je u proseku trajala značajno duže (10,4±4,7 godina) u odnosu na grupu obolelih bez PPB (7,7±4,4 godina).

Oboleli sa PPB su lečeni značajno višim dozama levodopa u odnosu na obolele bez PPB (666,3±223,9 vs. 536,5±236,0,  $p<0,001$ ). Takođe, vrednosti LEDD su bile značajno više u grupi obolelih sa PPB u odnosu na obolele bez PPB (1049,5±338,9 vs 818,9±352,9,  $p<0,001$ ). Nije zapažena statistički značajna razlika u pogledu vrste antiparkinsonske terapije (dopaminski agonisti, amantadine, entakapon) između grupe obolelih sa PPB i bez PPB. U grupi obolelih sa PPB lekovi iz grupe antidepresiva su značajno češće korišćeni u odnosu na obolele bez PPB.

Motorne fluktuacije i diskinezije su bile značajno češće prisutne u grupi obolelih sa PPB u odnosu na grupu obolelih bez PPB. Takođe, obolelih sa PPB su značajno češće referisali tegobe vezane za probleme sa spavanjem, potom insomniju, prisustvo živih snova, govor i pokrete u snu, neodoljivu potreba za pokretanjem nogu, posebno tokom mirovanja nego obolelih bez PPB. Statistički značajno veće vrednosti ukupnog UPDRS skora, UPDRS I, II, III, IV skorova, potom HY i S&E su pronađene u grupi obolelih sa PPB u odnosu na grupu obolelih bez PPB. Vrednosti skala za procenu nemotornih simptoma PB poput HDRS, HARS i NMSQuest su bile statistički značajno viših vrednosti u grupi obolelih sa PPB u odnosu na grupu obolelih bez PPB, dok su vrednosti MMSE skale bile statistički značajno niže u grupi obolelih sa PPB. Nije bilo statistički značajne razlike u težini diskinezija procenjeno putem AIMS između grupe sa PPB i bez PPB ( $p=0.684$ ). Detaljan prikaz poređenja demografskih, kliničkih i terapijskih karakteristika grupe obolelih sa psihozom i grupe obolelih bez psihoze je prikazan u Tabeli 21.

Izvršili smo dodatnu analizu koja je isključila 45 pacijenata koji su primali antipsihotične lekove. Dobijeni su kvalitativno slični ishodi čime je pokazano da upotreba ove klase psihotropnih lekova nije bila konfundirajući faktor.

**Tabela 21.** Poređenje grupe obolelih sa psihozom i grupe obolelih bez psihoze

	PPB +	PPB -	<i>p</i>
Pol: muškarci/žene	57(56,4)/44(43,6)	76(57,1)/57(42,9)	0,914
Godine starosti	67,0±7,2 (49,0-86,0)	67,1±7,3 (49,0-84,0)	0,940
Uzrast na početku bolesti	56,8±7,3 (42,0-72,0)	59,3±8,5 (42,0-77,0)	<b>0,017</b>
Trajanje bolesti (godine)	10,4±4,7 (3-21)	7,7±4,4 (3-27)	<b>&lt;0,001</b>
Motorni fenotip			
Tremorska forma	29 (28,7)	43 (32,3)	0,553
Akinetsko-rigidna	72 (71,3)	90 (67,7)	
Dnevna doza levodopa (mg)	666,3±223,9 (150,0-1200,0)	536,5±236,0 (50,0-1200,0)	<b>&lt;0,001</b>
Dopaminski agonisti	68 (67,3)	87 (65,4)	0,759
Amantadin	23 (22,8)	30 (22,6)	0,969
Entakapon	11 (10,9)	6 (4,5)	0,063
Antidepresivi	43 (42,6)	40 (30,1)	<b>0,048</b>
Benzodiazepini	60 (59,4)	63 (47,4)	0,068
LEDD, mg/dan	1049,5±338,9 (400-1995,0)	818,9±352,9 (200,0-1720,0)	<b>&lt;0,001</b>
Motorne fluktacije	91 (90,1)	84 (63,2)	<b>&lt;0,001</b>
Diskinezije	67 (66,3)	53 (39,8)	<b>&lt;0,001</b>
Poremećaj spavanja	91 (90,1)	92 (69,2)	<b>&lt;0,001</b>
Dnevna pospanost	36 (35,6)	36 (27,1)	0,159
Insomnija	55 (54,5)	50 (37,6)	<b>0,010</b>
Živi snovi	49 (48,5)	37 (27,8)	<b>0,001</b>
RBD	60 (59,4)	41 (30,8)	<b>&lt;0,001</b>
Sindrom nemirnih nogu	52 (51,5)	34 (25,6)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS ukupan skor	76,2±24,9 (31,0-144,0)	55,5±23,7 (11,0-159,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS I	6,5±3,1 (0,0-15,0)	2,8±2,1 (0,0-9,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS II	20,3±8,2 (7,0-44,0)	14,2±7,2 (2,0-44,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS III	42,5±13,9 (0,0-18,0)	34,2±13,1 (8,0-90,0)	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS IV	6,9±3,8 (0,0-18,0)	4,2±4,2 (0,0-18,0)	<b>&lt;0,001</b>
HY	3,2±0,8 (2-5)	2,5±0,7 (1-5)	<b>&lt;0,001</b>
S&E "on"	61,7±17,7 (20,0-90,0)	77,2±15,1 (10,0-100,0)	<b>&lt;0,001</b>
S&E "off"	48,5±19,9 (0,0-90,0)	66,5±19,4 (0,0-100,0)	<b>&lt;0,001</b>
HDRS ukupan skor	15,2±7,2 (0,0-33,0)	8,8±6,3 (0,0-30,0)	<b>&lt;0,001</b>
HARS ukupan skor	11,3±5,9 (0,0-28,0)	7,2±5,8 (0,0-27,0)	<b>&lt;0,001</b>
MMSE ukupan skor	25,7±4,7 (7,0-30,0)	27,0±3,2 (13,0-30,0)	<b>0,033</b>
NMSQuest	15,5±4,9 (3,0-26,0)	9,1±5,1 (0,0-22,0)	<b>&lt;0,001</b>
AIMS	8,2±7,2 (0,0-28,0)	7,8±7,5 (0,0-32,0)	0,694

Vrednosti u tabeli predstavljaju prosečne vrednosti sa procentom u zagradi tj prosečna vrednost±SD (min-max).

LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodope; RBD-Poremećaj ponašanja u REM spavanju; UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating Score*; HY-*Hoehn and Yahr*; HDRS-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; MMSE-*Mini Mental Test*; NMSQuest-Upitnik za nemotorne simptome PB. AIMS-*Abnormal Involuntary Movement Scale*

\* Prikazane p vrednosti su dobijene pomoću Mann-Whitneyevog U testa za kontinuirane promenljive i Pearsonovog  $\chi^2$  testa za kategorijalne promenljive poređenjem dve grupe (pacijenti sa i bez PPB). Statistički značajna razlika je  $p<0,05$ . Karakteristike pacijenata koje su se značajno razlikovale među grupama ( $p<0,05$ ) prikazane su podebljanim slovima.

## C. Rezultati genotipizacije

### 1. Polimorfizam rs4680 *COMT* gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs4680 *COMT* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs4680 *COMT* gena je izvršena za 234 pacijenata i 234 kontrolna uzorka koji su po polu i uzrastu odgovarali grupi obolelih. Genotip GG je bio prisutan kod 22,6% obolelih ispitanika, dok je mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 77,4% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika (Tabela 22). Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,202$ ).

**Tabela 22.** Učestalost genotipova rs4680 *COMT* gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=234	Kontrolna grupa Nk=234	<i>p</i>
GG	53 (22,6)	46 (19,7)	0,202
GA	120 (51,3)	139 (59,4)	
AA	61 (26,1)	49 (20,9)	

Vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza, između tri grupe genotipova rs4680 *COMT* gena (Tabela 23).

Da bismo detaljnije ispitali povezanost pojedinih genotipova rs4680 *COMT* gena i komplikacija dugotrajne primene levodope sve bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu su činili oboleli sa GG genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci GA i AA genotipova. Kada je u pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodope, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa GG genotipom u odnosu na nosioce GA i AA genotipa. Potom su poređeni oboleli sa GA genotipom sa obolelim sa GG i AA genotipom zajedno, kao i oboleli sa AA genotipom sa obolelim nosiocima GG i GA genotipa zajedno u odnosu na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza.

Statistički značajno veća učestalost diskinezija je pronađena u nosilaca AA genotipa u odnosu na GG i GA zajedno ( $p=0,045$ ). Za sve druge grupe poređenja nije dobijena statistički značajna razlika. U Tabeli 24. je dat detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja.

**Tabela 23.** Uticaj genotipa rs4680 *COMT* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih sa PB (N=234)

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	GG N=53	GA N=120	AA N=61	
<b>Motorne fluktuacije</b>	39 (73,6)	93 (77,5)	43 (70,5)	0,575
<b>Diskinezije</b>	27 (50,9)	55 (45,8)	38 (62,3)	0,111
<b>Halucinacije</b>	22 (41,5)	53 (44,2)	23 (37,7)	0,706
<b>Psihoza</b>	22 (41,5)	55(45,8)	24 (39,3)	0,680

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

**Tabela 24.** Ispitivanje uticaja genotipa rs4680 *COMT* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	GG N=53	GA, AA N=181	<i>p</i>	GA N=120	GG, AA N=114	<i>p</i>	AA N=61	GG, GA N=173	<i>p</i>
	<b>Motorne fluktuacije</b>	39 (73,6)		136 (75,1)	0,819		93 (77,5)	83 (71,9)	
<b>Diskinezije</b>	27 (50,9)	93 (51,4)	0,955	55 (45,8)	65 (57,0)	0,087	38 (62,3)	82 (47,4)	<b>0,045</b>
<b>Halucinacije</b>	22 (41,5)	76 (42,0)	0,950	53 (44,2)	45 (39,5)	0,467	23 (37,7)	75 (43,4)	0,442
<b>Psihoza</b>	22 (41,5)	79 (43,6)	0,782	55 (45,8)	46 (40,4)	0,397	24 (39,3)	77 (44,5)	0,484

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

## 2. Polimorfizam rs6277 DRD2 gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs6277 DRD2 gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs6277 DRD2 gena je vršena za 234 obolela i 234 zdrava ispitanika koja su po polu i uzrastu odgovarali obolelim. Genotip GG je bio prisutan kod 22,4% obolelih ispitanika, dok je mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 77,6% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika. Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,382$ ), Tabela 25.

**Tabela 25.** Učestalost genotipova rs6277 DRD2 gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=232	Kontrolna grupa Nk=234	<i>p</i>
GG	52 (22,4)	43 (18,4)	0,382
GA	109 (47,0)	124 (53,0)	
AA	71 (30,6)	67 (28,6)	

Vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza između tri grupe genotipova rs6277 DRD2 gena (Tabela 26).

Da bismo detaljnije ispitali povezanost rs6277 DRD2 gena i komplikacija dugotrajne primene levodope sve obolele smo podelili u dve grupe. Prvu grupu su činili oboleli sa GG genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci GA i AA genotipova. Kada je u pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodope, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa GG genotipom u odnosu na nosioce GA i AA genotipa. Potom su poređeni oboleli sa GA genotipom sa obolelim sa GG i AA genotipom zajedno, kao i oboleli sa AA genotipom sa obolelim nosiocima GG i GA genotipa zajedno u odnosu na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija

i psihoza. Statistički značajno veća učestalost psihoze pronađena je kod osoba koje su bili nosioci AA rs6277 *DRD2* genotipa u odnosu na GG i GA nosioce ( $p=0,020$ ). Detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja je dat u Tabeli 27.

**Tabela 26.** Uticaj genotipa rs6277 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih (N=232).

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	GG N=52	GA N=109	AA N=71	
<b>Motorne fluktuacije</b>	38 (73,1)	80 (73,4)	55 (77,5)	0,797
<b>Diskinezije</b>	25 (48,1)	57 (52,3)	37 (52,1)	0,870
<b>Halucinacije</b>	18 (34,6)	44 (40,4)	36 (50,7)	0,175
<b>Psihoza</b>	18 (34,6)	44 (40,4)	39 (54,9)	0,053

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

**Tabela 27.** Uticaj genotipova rs6277 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	GG N=52	GA, AA N=180	<i>p</i>	GA N=109	GG, AA N=123	<i>p</i>	AA N=71	GG, GA N=161	<i>p</i>
	<b>Motorne fluktuacije</b>	38 (73,1)		135 (75,0)	0,779		80 (73,4)	93 (75,6)	
<b>Diskinezije</b>	25 (48,1)	94 (52,2)	0,598	57 (52,3)	62 (50,4)	0,774	37 (52,1)	82 (50,9)	0,868
<b>Halucinacije</b>	18 (34,6)	80 (44,4)	0,206	44 (40,4)	54 (43,9)	0,586	36 (50,7)	62 (38,5)	0,083
<b>Psihoza</b>	18 (34,6)	83 (46,1)	0,141	44 (40,4)	57 (46,3)	0,360	39 (54,9)	62 (38,5)	<b>0,020</b>

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi



### 3. Polimorfizam rs1076560 *DRD2* gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs1076560 *DRD2* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs1076560 *DRD2* gena je izvršena za 234 pacijenata i 234 zdrava ispitanika koji su po polu i uzrastu odgovarali grupi obolelih. Genotip CC je bio prisutan kod 23,5% obolelih ispitanika, dok je mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 76,5% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika. Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,643$ ), Tabela 28.

**Tabela 28.** Učestalost genotipova rs1076560 *DRD2* gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=234	Kontrolna grupa Nk=234	<i>p</i>
CC	55 (23,5)	54 (23,1)	0,643
CA	167 (71,4)	172 (73,5)	
AA	12 (5,1)	8 (3,4)	

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza između tri grupe genotipova rs1076560 *DRD2* gena, Tabela 29.

Da bismo detaljnije ispitali povezanost rs1076560 *DRD2* gena i komplikacija dugotrajne primene levodopa sve obolele smo podelili u dve grupe na osnovu genotipa. Prvu grupu su činili oboleli sa CC genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci CA i AA genotipom. Kada je u pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodope, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa CC genotipom u odnosu na nosioce CA i AA genotipa. Potom su poređeni oboleli sa CA genotipom sa obolelim sa CC i AA genotipom zajedno, kao i oboleli sa AA genotipom sa obolelim nosiocima CC i CA genotipa zajedno u odnosu na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza. Nije utvrđena statistički značajna povezanost ni za jednu grupu poređenja. Detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja je dat u Tabeli 30.

**Tabela 29.** Uticaj genotipova rs1076560 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih (N=234).

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	CC N=55	CA N=167	AA N=12	
<b>Motorne fluktuacije</b>	38 (69,1)	126 (75,4)	11 (91,7)	0,247
<b>Diskinezije</b>	23 (41,8)	88 (52,7)	9 (75,0)	0,090
<b>Halucinacije</b>	22 (40,0)	71(42,5)	5 (41,7)	0,948
<b>Psihoza</b>	22 (40,0)	74 (44,3)	5 (41,7)	0,850

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

**Tabela 30.** Uticaj genotipa rs1076560 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	CC	CA, AA	<i>p</i>	CA	CC, AA	<i>p</i>	AA	CC, CA	<i>p</i>
	N=55	N=179		N=167	N=67		N=12	N=222	
<b>Motorne fluktuacije</b>	38 (69,1)	137 (76,5)	0,266	126 (75,4)	49 (73,1)	0,712	11 (91,7)	164 (73,9)	0,167
<b>Diskinezije</b>	23 (41,8)	97 (54,2)	0,108	88 (52,7)	32 (47,8)	0,495	9 (75,0)	111 (50,0)	0,091
<b>Halucinacije</b>	22 (40,0)	76 (42,5)	0,747	71 (42,5)	27 (40,3)	0,756	5 (41,7)	93 (41,9)	0,988
<b>Psihoza</b>	22 (40,0)	79 (44,1)	0,588	74 (44,3)	27 (40,3)	0,575	5 (41,7)	96 (43,2)	0,914

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

#### 4. Polimorfizam rs2283265 *DRD2* gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs2283265 *DRD2* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs2283265 *DRD2* gena je izvršena za 234 pacijenata i 234 zdrava ispitanika koji su po polu i uzrastu odgovarali grupi obolelih. Genotip CC je bio prisutan kod 22,8% obolelih ispitanika, dok je

mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 77,1% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika. Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,565$ ), Tabela 31.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza između tri grupe genotipova rs2283265 *DRD2* gena, Tabela 32.

**Tabela 31.** Učestalost genotipova rs2283265 *DRD2* gena kod obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=232	Kontrolna grupa Nk=234	<i>p</i>
CC	53 (22,8)	52 (22,2)	0,565
CA	169 (72,8)	176 (75,2)	
AA	10 (4,3)	6 (2,6)	

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

**Tabela 32.** Uticaj genotipova rs2283265 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih (N=234).

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	CC N=53	CA N=169	AA N=10	
Motorne fluktuacije	38 (71,7)	128 (75,7)	8 (80,0)	0,782
Diskinezije	25 (47,2)	89 (52,7)	6 (60,0)	0,679
Halucinacije	22 (41,5)	73 (43,2)	3 (30,0)	0,709
Psihoza	22 (41,5)	76 (45,0)	3 (30,0)	0,614

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Da bismo detaljnije ispitali povezanost rs2283265 *DRD2* i komplikacija dugotrajne primene levodope sve obolele smo podelili u dve grupe na osnovu genotipa. Prvu grupu su činili oboleli sa CC genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci CA i AA genotipova. Kada je u

pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodopa, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa CC genotipom u odnosu na nosioce CA i AA genotipa. Potom su poređeni oboleli sa CA genotipom sa obolelim sa CC i AA genotipom zajedno, kao i oboleli sa AA genotipom sa obolelim nosiocima CC i CA genotipa zajedno u odnosu na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza. Nije utvrđena statistički značajna povezanost ni za jednu grupu poređenja. Detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja je dat u Tabeli 33.

**Tabela 33.** Uticaj genotipa rs2283265 *DRD2* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	CC N=53	CA, AA N=179	<i>p</i>	CA N=169	CC, AA N=63	<i>p</i>	AA N=10	CC, CA N=222	<i>p</i>
<b>Motorne fluktuacije</b>	38 (71,7)	136 (76,0)	0,527	128 (75,7)	46 (73,0)	0,670	8 (80,0)	166 (74,8)	0,709
<b>Diskinezije</b>	25 (47,2)	95 (53,1)	0,450	89 (52,7)	31 (49,2)	0,639	6 (60,0)	114 (51,4)	0,592
<b>Halucinacije</b>	22 (41,5)	76 (42,5)	0,902	73 (43,2)	25 (39,7)	0,630	3 (30,0)	95 (42,8)	0,423
<b>Psihoza</b>	22 (41,5)	79 (44,1)	0,735	76 (45,0)	25 (39,7)	0,470	3 (30,0)	98 (44,1)	0,378

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

## 5. Polimorfizam rs2734849 *ANKK1* gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs2734849 *ANKK1* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs2734849 *ANKK1* gena je izvršena za 233 pacijenata i 234 zdrava ispitanika koji su po polu i uzrastu odgovarali grupi obolelih. Genotip AA je bio prisutan kod 26,1% obolelih ispitanika, dok je mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 73,9% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika. Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,357$ ), Tabela 34.

**Tabela 34.** Učestalost genotipova rs2734849 *ANKKI* gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=233	Kontrolna grupa Nk=234	<i>p</i>
AA	61 (26,1)	53 (22,7)	0,357
AG	110 (47,0)	125 (53,6)	
GG	63 (26,9)	55 (23,6)	

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije utvrđena statistički značajna razlika između u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija i halucinacija između tri grupe genotipova rs2734849 *ANKKI* gena. Tri grupe genotipova su se statistički značajno razlikovale u učestalosti pojave psihoze ( $p=0,032$ ), Tabela 35.

**Tabela 35.** Uticaj genotipova rs2734849 *ANKKI* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih (N=234).

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	AA N=61	AG N=110	GG N=63	
<b>Motorne fluktuacije</b>	44 (72,1)	82 (74,5)	49 (77,8)	0,767
<b>Diskinezije</b>	30 (49,2)	57 (51,8)	33 (52,4)	0,927
<b>Halucinacije</b>	23 (37,7)	42 (38,2)	33 (52,4)	0,142
<b>Psihoza</b>	23 (37,7)	42 (38,2)	36 (57,1)	<b>0,032</b>

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Da bismo detaljnije ispitali povezanost rs2734849 *ANKKI* gena i komplikacija dugotrajne primene levodope sve obolele smo delili u dve grupe na osnovu genotipova. Prvu grupu su činili oboleli sa AA genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci AG i GG genotipova. Kada je u pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodope, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa AA genotipom u odnosu na nosioce AG i

GG genotipa. Potom su poređeni oboleli sa GG genotipom i oboleli sa AA i AG genotipom zajedno. Utvrđena je statistički značajna razlika između grupe obolelih sa GG genotipom i grupe obolelih sa AA i AG genotipom kada je u pitanju učestalost pojave halucinacija ( $p=0,048$ ) i psihoze ( $p=0,009$ ). Detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja je dat u Tabeli 36.

**Tabela 36.** Uticaj genotipa rs2734849 *ANKK1* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	AA N=61	AG, GG N=173	<i>p</i>	AG N=110	GG, AA N=124	<i>p</i>	GG N=63	AA, AG N=171	<i>p</i>
<b>Motorne fluktuacije</b>	44 (72,1)	131 (75,7)	0,579	82 (74,5)	93 (75,0)	0,936	49 (77,8)	126 (73,7)	0,522
<b>Diskinezije</b>	30 (49,2)	90 (52,0)	0,703	57 (51,8)	63 (50,8)	0,877	33 (52,4)	87 (50,9)	0,838
<b>Halucinacije</b>	23 (37,7)	75 (43,4)	0,442	42 (38,2)	56 (45,2)	0,280	33 (52,4)	65 (38,0)	<b>0,048</b>
<b>Psihoza</b>	23 (37,7)	78 (45,1)	0,317	42 (38,2)	59 (47,6)	0,147	36 (57,1)	65 (38,0)	<b>0,009</b>

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

## 6. Polimorfizam rs1800497 *ANKK1* gena

Značaj genetskih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB proučavali smo ispitivanjem uticaja polimorfizma rs1800497 *ANKK1* gena na pojavu motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze. Genotipizacija rs1800497 *ANKK1* gena je izvršena za 234 pacijenata i 234 zdrava ispitanika koji su po polu i uzrastu odgovarali grupi obolelih. Genotip GG je bio prisutan kod 64,5% obolelih ispitanika, dok je mutaciju gena u homozigotnom ili heterozigotnom obliku imalo 35,5% obolelih. Slična distribucija mutiranih alela primećena je i u grupi zdravih ispitanika. Hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pojedinih genotipova u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ( $p=0,803$ ), Tabela 37.

**Tabela 37.** Učestalost genotipova rs1800497 *ANKK1* gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa	Oboleli sa PB N=234	Kontrolna grupa Nk=233	<i>p</i>
GG	151 (64,5)	155 (66,5)	0,803
GA	69 (29,5)	67 (28,8)	
AA	14 (6,0)	11 (4,7)	

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije utvrđena statistički značajna razlika između tri grupe genotipova u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoza (Tabela 38).

**Tabela 38.** Uticaj genotipova rs1800497 *ANKK1* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi obolelih (N=234).

Komplikacija	Tip genotipa			<i>p</i>
	GG N=151	GA N=69	AA N=14	
Motorne fluktuacije	114 (75,5)	50 (72,5)	11(78,6)	0,842
Diskinezije	79 (52,3)	32 (46,4)	9 (64,3)	0,432
Halucinacije	66 (43,7)	26 (37,7)	6 (42,9)	0,700
Psihoza	69 (45,7)	26 (37,7)	6 (42,9)	0,538

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Da bismo detaljnije ispitali povezanost rs1800497 *ANKK1* gena i komplikacija dugotrajne primene levodope sve obolele smo delili u dve grupe na osnovu genotipova. Prvu grupu su činili oboleli sa GG genotipom, a drugu grupu oboleli nosioci GA i AA genotipova. Kada je u pitanju učestalost pojave ispitivanih komplikacija dugotrajne primene levodope, nije bilo značajne razlike između grupe obolelih sa GG genotipom u odnosu na nosioce GA i AA genotipa. Potom su poređeni oboleli sa GA genotipom sa obolelim sa GG i AA genotipom zajedno, kao i oboleli sa AA genotipom u odnosu na GA i GG genotip. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između odgovarajućeg genotipa i komplikacija

primene levodope ni za jednu grupu poređenja. Detaljan prikaz svih ispitivanih uticaja je dat u Tabeli 39.

**Tabela 39.** Uticaj genotipa rs1800497 *ANKK1* gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa u grupi obolelih sa PB

Komplikacija	GG N=151	GA, AA N=83	<i>p</i>	GA N=69	GG, AA N=165	<i>p</i>	AA N=14	GA, GG N=220	<i>p</i>
<b>Motorne fluktuacije</b>	114 (75,5)	61 (73,5)	0,736	50 (72,5)	125 (75,8)	0,597	11 (78,6)	164 (74,5)	0,737
<b>Diskinezije</b>	79 (52,3)	41 (49,4)	0,669	32 (46,4)	88 (53,3)	0,332	9 (64,3)	111 (50,5)	0,315
<b>Halucinacije</b>	66 (43,7)	32 (38,6)	0,445	26 (37,7)	72 (43,6)	0,400	6 (42,9)	92 (41,8)	0,939
<b>Psihoza</b>	69 (45,7)	32 (38,6)	0,291	26 (37,7)	75 (45,5)	0,274	6 (42,9)	95 (43,2)	0,981

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

## 7. Polimorfizam VNTR *DAT* gena

U Tabeli 40 je detaljan prikaz učestalosti VNTR *DAT* gena u grupi obolelih i u kontrolnoj grupi.

**Tabela 40.** Učestalost VNTR *DAT* gena u grupi obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

VNTR <i>DAT</i> gena	Oboleli sa PB N=233	Kontrolna grupa Nk=234
9	8 (3,4)	7 (3,0)
10	131 (56,2)	131 (56,0)
11	25 (10,7)	33 (14,1)
12	16 (6,9)	22 (9,4)
13	1 (0,4)	0 (0,0)
14	1 (0,4)	0 (0,0)
15	51 (21,9)	34 (14,5)
16	0 (0,0)	1 (0,4)
17	0 (0,0)	2 (0,9)
18	0 (0,0)	4 (1,7)

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi



Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze u grupi obolelih sa 9 VNTR i >9 VNTR *DAT* gena; Tabela 41.

**Tabela 41.** Poređenje grupe obolelih sa 9 VNTR *DAT* gena u odnosu na grupu obolelih koji su imali >9 VNTR

Komplikacija	VNTR <i>DAT</i> gena		<i>p</i>
	9 N=8	>9 N=225	
<b>Motorne fluktuacije</b>	6 (75,0)	168 (74,7)	0,983
<b>Diskinezije</b>	5 (62,5)	115 (51,1)	0,526
<b>Halucinacije</b>	2 (25,0)	96 (42,6)	0,320
<b>Psihoze</b>	2 (25,0)	99 (44,0)	0,287

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze u grupi obolelih sa 10 VNTR i grupi obolelih sa 9 i >10 VNTR *DAT* gena; Tabela 42.

**Tabela 42.** Poređenje grupe obolelih sa 10 VNTR i grupe obolelih sa 9 i >10 VNTR *DAT* gena.

Komplikacija	VNTR <i>DAT</i> gena		<i>p</i>
	10 N=131	9 i >10 N=102	
<b>Motorne fluktuacije</b>	96 (73,3)	78 (76,5)	0,579
<b>Diskinezije</b>	69 (52,7)	51 (50,0)	0,686
<b>Halucinacije</b>	60 (45,8)	38 (37,3)	0,190
<b>Psihoze</b>	60 (45,8)	41 (40,2)	0,392

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pojave motornih fluktuacija, diskinezija, halucinacija i psihoze u grupi obolelih sa 9 i 10 VNTR i grupi obolelih sa >10 VNTR *DAT* gena; Tabela 43.

**Tabela 43.** Poređenje grupe obolelih sa 9 i 10 VNTR i grupe obolelih sa >10 VNTR *DAT* gena.

Komplikacija	VNTR <i>DAT</i> gena		<i>p</i>
	9 i 10 N=139	>10 N=94	
Motorne fluktuacije	102 (73,4)	72 (76,6)	0,580
Diskinezije	74 (53,2)	46 (48,9)	0,519
Halucinacije	62 (44,6)	36 (38,)	0,339
Psihoze	62 (44,6)	39 (41,5)	0,638

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

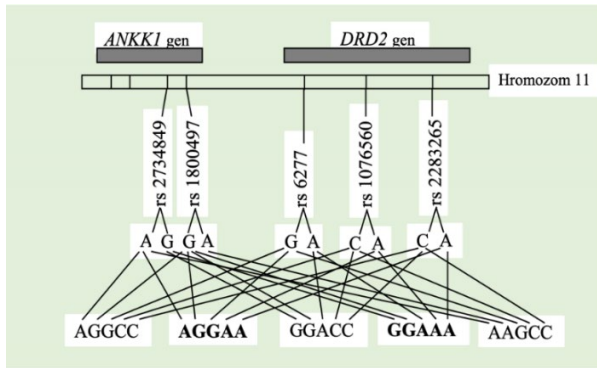
### 8. Uticaj *ANKK1/DRD2* haplotipova na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodopa

S obzirom na to da se *ANKK1* gen i *DRD2* gen nalaze na istom hromozomu, hromozomu 11, želeli smo da ispitamo uticaj haplotipova ovih gena na pojavu komplikacija dugotrajne primene levodope. Softver Impute2 je automatski kreirao najverovatnije kombinacije haplotipova u čiji sastav su ušli sledeći polimorfizmi: rs2734849 i rs1800497 *ANKK1* gena i rs6277, rs1976560 i rs2283265 *DRD2* gena. Pošto je domaća populacija slabo zastupljena u HapMap-u i sličnim bazama, nije korišćen referentni panel poznatih haplotipova. Raspored pojedinačnih alela softver je rasporedio prema poziciji na referentnom (+) genomu. Dobijeno je 13 različitih haplotipova, a u dalju analizu uzeti su pojedinačno samo oni haplotipovi čija je učestalost bila veća od 5% (Slika 19).

**Tabela 44.** Učestalost dobijenih haplotipova u grupi obolelih sa PB (N=234)

Haplotip	Broj haplotipova n=468
GGACC	117 (25,0)
GGAAA	113 (24,1)
AGGCC	81 (17,3)
AGGAA	51 (10,9)
AAGCC	51 (10,9)
AAGAA	21 (4,5)
AAACC	16 (3,4)
AAGAC	5 (1,1)
GGGCC	4 (0,9)
AGACC	3 (0,6)
AAGCA	3 (0,6)
GGACA	2 (0,4)
AAAAC	1 (0,2)

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi



**Slika 19.** Shematski prikaz ispitivanih polimorfizama *ANKK1* i *DRD2* gena i dobijenih haplotipova

Ispitivan je uticaj *ANKK1/DRD2* haplotipova na pojavu motornih fluktuacija. Kod nosilaca GGAAA haplotipa pronađena je statistički značajno veća učestalost motornih fluktuacija u odnosu na obolele osobe koje nisu nosioci GGAAA haplotipa ( $p=0,024$ ). Statistički značajno veća učestalost motornih fluktuacija je pronađena u grupi pacijenata sa AGGAA haplotipom u odnosu na obolele koji nisu nosioci AGGAA haplotipa ( $p=0,009$ ). Nije bilo statističke značajne razlike u učestalosti pojave motornih fluktuacija u nosilaca GGACC, AGGCC i AAGCC haplotipova u odnosu na obolele koji nisu bili nosioci ovih haplotipova ( $p=0,292$ ,  $p=0,279$ ,  $p=0,435$ , redom). Prikaz uticaja haplotipa na pojavu motornih fluktuacija u grupi ispitanika je dat u Tabeli 45.

**Tabela 45.** Uticaj *ANKK1/DRD2* haplotipova na pojavu motornih fluktuacija u grupi ispitanika sa PB

Haplotip	Motorne fluktuacije		<i>p</i>
	Da	Ne	
GGACC	84 (71,8)	33 (28,2)	0,292
GGAAA	92 (81,4)	21 (18,6)	<b>0,024</b>
AGGCC	64 (79,0)	17 (21,0)	0,279
AGGAA	31 (60,8)	20 (39,2)	<b>0,009</b>
AAGCC	36 (70,6)	15 (29,4)	0,435

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Ispitivan je uticaj *ANKK1/DRD2* haplotipova na pojavu diskinezija. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave diskinezija između nosilaca analiziranih haplotipova i obolelih koji nisu imali odgovarajući haplotip, Tabela 46.

**Tabela 46.** Uticaj *ANKKI/DRD2* haplotipova na pojavu diskinezija u grupi ispitanika sa PB

Haplotip	Diskinezije		<i>p</i>
	Da	Ne	
GGACC	57 (48,7)	60 (51,3)	0,433
GGAAA	65 (57,5)	48 (42,5)	0,065
AGGCC	44 (54,3)	37 (45,7)	0,499
AGGAA	21 (41,2)	30 (58,8)	0,103
AAGCC	22 (43,1)	29 (56,9)	0,188

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Ispitivan je uticaj *ANKKI/DRD2* haplotipova na pojavu halucinacija. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave halucinacija između nosilaca analiziranih haplotipova i obolelih koji nisu imali odgovarajući haplotip, Tabela 47.

**Tabela 47.** Uticaj *ANKKI/DRD2* haplotipova na pojavu halucinacija u grupi ispitanika sa PB

Haplotip	Halucinacije		<i>p</i>
	Da	Ne	
GGACC	53 (45,3)	64 (54,7)	0,289
GGAAA	53 (46,9)	60 (53,1)	0,132
AGGCC	31 (38,3)	50 (61,7)	0,416
AGGAA	17 (33,3)	34 (66,7)	0,162
AAGCC	20 (39,2)	31 (60,8)	0,663

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Ispitivan je uticaj *ANKKI/DRD2* haplotipova na pojavu psihoze. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave psihoze između nosilaca analiziranih haplotipova i obolelih koji nisu imali odgovarajući haplotip, Tabela 48.

**Tabela 48.** Uticaj *ANKKI/DRD2* haplotipova na pojavu psihoze u grupi ispitanika sa PB

Haplotip	Psihoza u PB		<i>p</i>
	Da	Ne	
<b>GGACC</b>	56 (47,9)	61 (52,1)	0,147
<b>GGAAA</b>	56 (49,6)	57 (50,4)	0,056
<b>AGGCC</b>	31 (38,3)	50 (61,7)	0,272
<b>AGGAA</b>	17 (33,3)	34 (66,7)	0,109
<b>AAGCC</b>	20 (39,2)	31 (60,8)	0,520

Vrednosti u tabeli predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

## D. Rezultati logističke regresione analize

U Tabeli 49. su prikazani rezultati univarijantne regresione analize, kada su kao nezavisne varijable uzeti ispitivani polimorfizmi *COMT*, *DRD2*, *ANKKI* i *DAT* gena, dok je zavisna varijabla bila pojava diskinezija.

**Tabela 49.** Rizik za pojavu diskinezija u odnosu na ispitivane polimorfizme *COMT*, *DRD2*, *ANKKI* i *DAT* gena – rezultati univarijantna regresiona analiza

Polimorfizmi <i>COMT</i> , <i>DRD2</i> , <i>ANKKI</i> i <i>DAT</i> gena	Beta koeficijent	Unakrsni odnos (OR)	95% Interval poverenja	<i>p</i> vrednost
<i>GG rs4680 COMT</i>				
GA	-0,450	0,638	0,381-1,069	0,088
AA	0,606	1,834	1,009-3,333	<b>0,047</b>
<i>GG rs6277 DRD2</i>				
GA	0,076	1,078	0,644-1,807	0,774
AA	0,047	1,048	0,600-1,833	0,868
<i>CC rs1076560 DRD2</i>				
CA	-0,166	0,847	0,691-1,038	0,110
AA	1,099	3,000	0,791-11,376	0,106
<i>CC rs2283265 DRD2</i>				
CA	-0,079	0,924	0,753-1,134	0,451
AA	0,351	1,421	0,390-5,174	0,594
<i>AA rs2734849 ANKK1</i>				
AG	0,040	1,041	0,623-1,740	0,877
GG	0,060	1,062	0,596-1,894	0,838
<i>GG rs1800497 ANKK1</i>				
GA	-0,279	0,757	0,431-1,329	0,332
AA	0,570	1,768	0,574-5,443	0,321
<i>VNTR 9 DAT</i>				
VNTR 9 i 10	-0,466	0,627	0,146-2,688	0,530
<i>VNTR 9 i 10</i>				
VNTR 9 i 10	-0,086	0,917	0,706-1,192	0,519

Univarijantnom regresionom analizom pokazano je da je AA genotip rs 4680 *COMT* gena bio statistički značajno povezan sa nastankom diskinezija. Nosioci AA genotipa rs4680 *COMT* gena imali su 1,8 puta veći rizik od pojave diskinezija.

U Tabeli 50. su prikazani rezultati univarijantne regresione analize, kada su kao nezavisne varijable uzeti ispitivani polimorfizmi *COMT*, *DRD2*, *ANKKI* i *DAT* gena, dok je zavisna varijabla bila pojava halucinacija.

**Tabela 50.** Rizik za pojavu halucinacija u odnosu na ispitivane polimorfizme *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena – rezultati univarijantne logističke regresije

Polimorfizmi <i>COMT</i> , <i>DRD2</i> , <i>ANKK1</i> i <i>DAT</i> gena	Unakrsni odnos (OR)	Beta koeficijent	95% Interval poverenja	<i>p</i> vrednost
GG rs4680 <i>COMT</i>				
GA	1,213	0,193	0,721-2,041	0,467
AA	0,791	-0,235	0,435-1,439	0,443
GG rs6277 <i>DRD2</i>				
GA	0,865	-0,145	0,513-1,459	0,586
AA	1,642	0,496	0,935-2,885	0,084
CC rs1076560 <i>DRD2</i>				
CA	0,967	-0,034	0,787-1,187	0,747
AA	0,991	-0,009	0,305-3,219	0,988
CC rs2283265 <i>DRD2</i>				
CA	0,987	-0,013	0,802-1,214	0,902
AA	0,573	-0,557	0,144-2,274	0,428
AA rs2734849 <i>ANKK1</i>				
AG	0,750	-0,288	0,445-1,265	0,281
GG	1,794	0,584	1,001-3,213	<b>0,049</b>
GG rs1800497 <i>ANKK1</i>				
GA	0,781	-0,247	0,439-1,389	0,400
AA	1,043	0,043	0,350-3,109	0,939
VNTR 9 <i>DAT</i>				
VNTR 9 i 10	2,233	0,803	0,441-11,303	0,332
VNTR 9 i 10				
VNTR 9 i 10	0,878	-0,130	0,672-1,146	0,339

Univarijantnom regresionom analizom pokazano je da je GG genotip rs2734849 *ANKK1* gena bio statistički značajno povezan sa nastankom halucinacija. Nosioi GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena imali su 1,8 puta veći rizik od pojave halucinacija.

U Tabeli 51. su prikazani rezultati univarijantne regresione analize, kada su kao nezavisne varijable uzeti ispitivani polimorfizmi *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena, dok je zavisna varijabla bila pojava psihoze. Univarijantnom regresionom analizom pokazano je da su AA genotip rs6277 *DRD2* gena i GG rs2734849 *ANKK1* gena bili statistički značajno povezani sa nastankom psihoze u PB. Nosioi AA genotipa rs6277 *DRD2* gena imali 2,3 puta, a nosioi GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena 2,2 puta veći rizik od pojave psihoze u PB.

**Tabela 51.** Rizik za pojavu psihoze u odnosu na ispitivane polimorfizme *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT1* gena – rezultati univarijantne logističke regresije

Polimorfizmi <i>COMT</i> , <i>DRD2</i> , <i>ANKK1</i> i <i>DAT</i> gena	Unakrsni odnos (OR)	Beta koeficijent	95% Interval poverenja	<i>p</i> vrednost
<i>GG rs4680 COMT</i>				
GA	1,192	0,176	0,620-2,293	0,598
AA	0,914	-0,090	0,432-1,935	0,814
<i>GG rs6277 DRD2</i>				
GA	1,279	0,246	0,643-2,543	0,484
AA	2,302	0,834	1,100-4,816	<b>0,027</b>
<i>CC rs1076560 DRD2</i>				
CA	0,898	-0,108	0,274-2,944	0,859
AA	0,838	-0,177	0,451-1,557	0,576
<i>CC rs2283265 DRD2</i>				
CA	0,524	-0,645	0,131-2,097	0,361
AA	0,868	-0,141	0,465-1,622	0,658
<i>AA rs2734849 ANKK1</i>				
AG	1,020	0,020	0,535-1,945	0,951
GG	2,203	0,790	1,073-4,522	<b>0,031</b>
<i>GG rs1800497 ANKK1</i>				
GA	0,719	-0,330	0,401-1,287	0,266
AA	0,891	-0,891	0,295-2,693	0,838
<i>VNTR 9 DAT</i>				
VNTR 9 i 10	2,357	0,857	0,466-11,932	0,300
VNTR 9 i 10	0,938	-0,064	0,720-1,223	0,638

U Tabeli 52. su prikazani rezultati univarijantne regresione analize, kada su kao nezavisne varijable uzete demografske, kliničke i terapijske karakteristike, dok je zavisna varijabla bila pojava psihoze u PB. Za granične vrednosti LEED ( $\geq 900$  mg) i dnevne doze levodope ( $\geq 500$  mg), kao kontinuirane promenljive, su uzete medijane, za HDRS i HARS su uzeti skorovi ovih skala koji razlikuju normalan i patološki status pacijenta. Starosna granica od 65 godina uzima u obzir populaciju starijih pacijenata, dok je dužina trajanja bolesti od 10 i više godina za pojavu manifestnih psihotičnih simptoma uzeta na osnovu podataka iz literature.

Univarijantna regresiona analiza je pokazala da su starost na početku bolesti, trajanje bolesti duže od deset godina, dnevna doza levodope  $\geq 500$ mg, LEED  $\geq 900$ mg/dan, upotreba antidepressiva, prisustvo motornih fluktuacija i diskinezija, viši skor UPDRS skale, kao i viši skorovi UPDRS I-IV podskala, stadijum bolesti, teža funkcionalna onesposobljenost bolesnika, viši skorovi na HDRS, HARS i NMSQuest skalama, niži skor na MMSE skali bili statistički značajno povezani sa nastankom psihotičnih simptoma u PB.



Prisustvo motornih fluktuacija je povećavalo rizik od psihoze u PB 5,3 puta, dok je prisustvo diskinezija je bilo povezano sa tri puta višim rizikom od pojave psihoze. Sa višim stadijumom bolesti prema HY skali 3,7 puta je bio povećan rizik od pojave psihoze.

**Tabela 52.** Rizik za nastanak PPB - rezultati univarijantne logističke regresije

Varijabla	Unakrsni odnos (OR)	Beta koeficijent	95% interval poverenja	<i>p</i>
Pol	1,029	0,029	0,611-1,735	0,914
Godine starosti>65 godina	0,805		0,465-1,393	0,438
Starost na početku bolesti	0,961	-0,040	0,961-0,929	<b>0,018</b>
Trajanje bolesti >10 godina	2,650		1,505-4,666	<b>0,001</b>
Motorni fenotip	1,186	0,171	0,675-2,085	0,553
Dnevna doza levodope≥500mg	3,041		1,764-5,244	<b>&lt;0,001</b>
Dopaminski agonisti	1,090	0,086	0,630-1,885	0,759
Amantadin	1,012	0,012	0,546-1,878	0,969
Entakapon	2,587	0,951	0,923-7,252	0,071
Antidepresivi	1,724	0,544	1,003-2,961	<b>0,049</b>
Benzodiazepini	1,626	0,486	0,964-2,743	0,069
LEDD≥900mg/dan	3,242		1,890-5,561	<b>&lt;0,001</b>
Motorne fluktuacije	5,308	1,669	2,528-11,148	<b>&lt;0,001</b>
Diskinezije	2,974	1,090	1,735-5,101	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS ukupni skor	1,035	0,035	1,023-1,048	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS I deo	1,750	0,560	1,510-2,029	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS II deo	1,107	0,102	1,066-1,150	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS III deo	1,047	0,046	1,025-1,069	<b>&lt;0,001</b>
UPDRS IV deo	1,169	0,156	1,091-1,252	<b>&lt;0,001</b>
HY	3,661	1,298	2,378-5,639	<b>&lt;0,001</b>
S&E	0,945	-0,057	0,928-0,963	<b>&lt;0,001</b>
AIMS	1,007	0,007	0,958-1,058	0,785
HDRS≥7	1,148	0,138	1,097-1,200	<b>&lt;0,001</b>
HARS>14	1,127	0,120	1,073-1,183	<b>&lt;0,001</b>
MMSE	0,914	-0,090	0,853-0,981	<b>0,012</b>
NMSQuest	1,266	0,236	1,186-1,351	<b>&lt;0,001</b>

LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodope; UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating Score*; HY-*Hoehn and Yahr*; S&E- Modifikovana skala dnevnih aktivnost po Schwabeu i Englandu; AIMS-*Abnormal Involuntary Movement Scale*; HDRS-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; MMSE-*Mini Mental Test*; NMSQuest-Upitnik za nemotorne simptome PB.

U multivarijantni regresioni model su uključene one varijable koje su u univarijantnoj regresionoj analizi pokazale povezanost sa pojavom psihoze u PB na nivou statističke značajnosti ( $p < 0,05$ ), a isključene su one koje su visoko korelisale.

Multivarijantna analiza pokazala je da su nezavisni prediktori pojave PPB u grupi bolesnika sa PB bili: LEDD  $\geq$  900mg, motorni status, depresija, anksioznost i GG rs2734849 *ANKK1* gena (Tabela 53).

**Tabela 53.** Prediktori pojave PPB - rezultati multivarijantne regresione analize

Varijabla	Beta koeficijent	<i>p</i>	Unakrsni odnos (OR)	95% Interval poverenja
Godine starosti >65 godina		0,930		
Trajanje bolesti >10 godina		0,224		
Dnevna doza levodope $\geq$ 500mg		0,110		
LEDD $\geq$ 900mg/dan	0,713	<b>0,026</b>	2,041	1,089-3,824
UPDRS III part	0,025	<b>0,044</b>	1,025	1,001-1,050
MMSE		0,136		
HDRS $\geq$ 7	1,046	<b>0,010</b>	2,846	1,289-6,286
HARS $\geq$ 14	0,805	<b>0,034</b>	2,236	1,061-4,710
rs6277 <i>DRD2</i> , AA		0,739		
rs2734849 <i>ANKK1</i> , GG	0,951	<b>0,005</b>	2,588	1,325-5,054

LEDD-ekvivalentna dnevna doza levodopa, UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating Score*; MMSE-*Mini Mental Test*; HDRS- Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti.

## V. DISKUSIJA

Lečenje PB je kompleksno kako zbog heterogenosti kliničke slike tako i zbog različitog farmakološkog odgovora na terapiju. Takođe, bolest je heterogena i u pogledu komplikacija lečenja. Stoga, lečenje bolesnika sa PB je često veliki izazov, čijem prevazilaženju personalizovani pristup terapiji može dati veliki doprinos.

Hemijski prekursor dopamina, levodopa, je prvi put uspešno primenjena u terapiji PB pre više od pola veka<sup>85</sup>. Broj lekova koji se koriste u terapiji PB se tokom vremena povećavao, kao i naša umešnost u njihovom korišćenju, ali je levodopa bez sumnje ostala najefikasniji lek u terapiji motornih simptoma PB. Lečenje levodopom ublažava simptome bradikinezije, rigiditeta i u određenoj meri tremora. Levodopa poboljšava kvalitet života i produžava očekivani životni vek obolelih<sup>82</sup>. Sa napredovanjem bolesti dolazi do razvoja komplikacija lečenja, pre svega, motornih fluktuacija i diskinezija, ali i psihijatrijskih manifestacija kao što je farmakološka psihoza<sup>81</sup>. Motorne komplikacije terapije levodopom su dobro dokumentovane, kako u ranim, tako i u kasnijim, velikim, multicentričnim studijama. Ove studije su pokazale da posle pet godina lečenja, više od 50% pacijenata doživi motorne fluktuacije i diskinezije, a nakon deset godina terapije levodopom motorne komplikacije su prisutne kod 80% pacijenata<sup>95,206</sup>. Dakle, procenat pacijenata kod kojih se javljaju motorne komplikacije se povećava sa dužim trajanjem terapije, a verovatnoća da će se kod nekih ljudi one razviti je veća nego kod drugih. Prepoznati su neki faktori rizika koji bi mogli da objasne varijabilnost u odgovoru na terapiju. Smatra se da motorne fluktuacije nastaju kao posledica farmakokinetičkih i farmakodinamskih faktora u vezi sa hroničnim uzimanjem levodope u prisustvu teške nigrostrijatne degeneracije<sup>207</sup>. Glavni faktori rizika koji utiču na pojavu LID su: starost na početku bolesti, ženski pol, dužina trajanja bolesti, težina bolesti, dužina uzimanja levodope, doza levodope i telesna težina<sup>91-93</sup>.

Psihotični simptomi se javljaju kod oko jedne trećine bolesnika na terapiji obično nakon 10 i više godina od postavljanja dijagnoze i u značajnoj meri narušavaju kvalitet života bolesnika<sup>50</sup>. Patofiziologija PPB je složena i još uvek nedovoljno poznata. Dugo se smatralo da je dugotrajna dopaminergička terapija primarni faktor rizika za PPB, ali nedavne studije su pokazale da sami antiparkinsonski lekovi nisu ni neophodni, ni dovoljni da izazovu PPB kod svih pacijenata<sup>53,208</sup>. Ostali faktori rizika za nastanak PPB su: starije životno doba, dužina trajanja bolesti, prisustvo kognitivnih poremećaja, depresije i poremećaja spavanja<sup>209</sup>.

Navedeni faktori rizika mogu samo delimično da objasne varijabilnost odgovora i pojavu motornih i nemotornih komplikacija tokom produžene, kontinuirane primene

levodope, što sugerise moguću ulogu genetičkih faktora. Polimorfizmi u različitim genima koji učestvuju u metabolizmu i transportu dopamina su proučavani u vezi sa pojavom neželjenih efekata primene levodope kod osoba koje boluju od PB. Najproučavaniji geni su: *COMT* gen, *DRD* geni i *DAT* gen.

Funkcionalni polimorfizam rs4680 *COMT* gena je široko proučavan, s obzirom na ulogu COMT enzima u degradaciji dopamina. Poznato je da genetski uslovljene razlike u COMT aktivnosti mogu uticati na individualni odgovor na terapiju levodopom i na rizik od pojave motornih komplikacija. A alel polimorfizma rs4680 *COMT* gena je udružen sa smanjenom enzimskom aktivnošću, višim nivoom sinaptičkog dopamina i povećanim rizikom od razvoja diskinezija<sup>157</sup>. Nakon studija koje su pokazale udruženost TaqIA polimorfizma i polimorfizma gena za D<sub>3</sub> receptor i tardivnih diskinezija u shizofrenih pacijenata usledile su studije koje su proučavale vezu polimorfizama gena za dopaminske receptore sa rizikom od pojave diskinezija u PB<sup>210-212</sup>. Polimorfizam TaqIA *ANKK1* gena je najviše ispitivan u vezi sa pojavom motornih komplikacija u PB. Studije koje su se bavile uticajem polimorfizama gena za dopaminske receptore se odlikuju velikom heterogenošću metoda i ishoda, kao i oprečnim rezultatima. Do sada je bilo i nekoliko pokušaja procene uticaja genetičkih faktora u nastanku halucinacija i psihoze u PB. Polimorfizmi gena za dopaminske i serotoninске receptore i transportere, gena za apolipoprotein E i sistem holecistokinina, potom *HOMER* gena, gena za angiotenzin konvertujući enzim i *COMT* gena ispitivani su kao potencijalni genetski supstrat psihotičnih simptoma kod PB<sup>213</sup>. Međutim, dobijeni su nedosledni ili negativni rezultati o vezi halucinacija sa ispitivanim polimorfizmima. Dakle, u naučnoj literaturi postoje brojne kontroverze u vezi sa značajem i ulogom koju određeni polimorfizmi mogu igrati u razvoju neželjenih efekata dopaminergičke terapije. Metodološke razlike i etničko poreklo ispitanika u do sada sprovedenim studijama mogu biti od presudnog uticaja na konfliktne ili negativne rezultate.

Sveukupno gledano, heterogenost kliničkih manifestacija, raznolikost odgovora na lekove i potencijalni štetni efekti doprinose izazovu lečenja PB. Parametri progresije bolesti, kao i kliničke varijable nisu dovoljne kako bi se objasnile interindividualne razlike kada je u pitanju odgovor na levodopu. Još uvek ne postoje konzistentni podaci o tome kako pojedine varijante gena određuju odgovor na terapiju levodopom u osoba koje boluju od PB.

Ova studija je prva studija sprovedena u Srbiji koja se bavila ispitivanjem korelacije polimorfizama gena koji učestvuju u metabolizmu i transportu dopamina kod obolelih od PB i komplikacija dugotrajne primene levodope.

## A. Demografske i kliničke karakteristike grupe ispitanika obolelih od PB

U ovu studiju su bili uključeni ispitanici kojima je klinički dijagnostikovana idiopatska PB, koji su u trenutku ispoljavanja prvih motornih simptoma imali više od 40 godina i koji su bar dve godine lečeni levodopom. Odnos muškaraca i žena u našoj kohorti je bio 1,3:1. Rezultati drugih istraživanja jasno pokazuju da su muškarci češće zastupljeni među obolelim od PB<sup>8,214</sup>. Iako razlog prevladavanja muškog pola u PB ostaje nepoznat, podaci proistekli iz eksperimentalnih i epidemioloških studija ukazuju na moguću protektivnu ulogu estrogena<sup>215</sup>. Naime, u CNS-u, estrogen pruža neuroprotekciju posredovanu kroz više mehanizama, uključujući antiapoptotsku zaštitu, zaštitu od oksidativnog stresa i neurotrofni efekat<sup>216</sup>.

Pacijenti sa PB pokazuju heterogenost u pogledu ispoljavanja kliničkih karakteristika koje se odnose na godine početka bolesti, motorni fenotip, brzinu napredovanja i razvoj kognitivnog oštećenja<sup>217</sup>. Za postavljanje kliničke dijagnoze PB neophodno je prisustvo kardinalnih motornih znakova, ali postoje značajne razlike u fenotipskom izgledu pojedinačnih pacijenata u pogledu dominantnosti ispoljavanja svakog klasičnog kliničkog znaka, kao i mnogih pratećih motornih i nemotornih znakova bolesti.

Kod bolesnika uključenih u ovu studiju bolest je počinjala u proseku u uzrastu od 58,2 godine. Kada je u pitanju idiopatska PB procenjeno je da su prosečan uzrast početka oboljenja kasne 50-te godine, odnosno, rane i srednje 60-te godine<sup>6</sup>. Klasifikacija PB na osnovu uzrasta na početku bolesti je korišćena u svrhu predviđanja toka i progresije bolesti. Rezultati jedne populacione studije su pokazali značajnu korelaciju između mlađeg uzrasta na početku bolesti i sporije progresije bolesti<sup>218</sup>. Oboleli sa ranijim početkom bolesti imaju duže trajanje bolesti, i kasniju pojavu padova i kognitivnih poremećaja<sup>219</sup>. Skorašnja studija koja je ispitivala klinički fenotip i karakteristike PB u različitim starosnim dobima na početku bolesti je pokazala sličnost parkinsonih simptoma i sličnu težinu motornih i nemotornih karakteristika među starosnim podgrupama, dok su dopaminergička disfunkcija na DaTSCAN i smanjenje biomarkera (alfa-sinukleina i tau proteina) u likvoru bili veći sa starijim uzrastom na početku<sup>220</sup>.

U grupi bolesnika obuhvaćenih našim istraživanjem simptomi su počinjali češće na nedominantnoj strani tela, najčešće pogođeni deo tela je bila ruka, a najčešći simptom na početku bolesti je bio tremor. Akinetsko-rigidna forma bolesti je bila prisutna kod 2/3 pacijenata, dok je kod ostalih bila prisutna tremorska forma bolesti. Distinkcija između motornih simptoma na početku bolesti i dominantnih simptoma tokom bolesti je korišćena u istraživanjima u cilju predviđanja toka i progresije bolesti. Smatra se da tremorska forma

bolesti ima povoljniji tok i sporiju progresiju u poređenju sa akinetsko-rigidnom formom. Međutim, neki pacijenti, koji inicijalno ispoljavaju tremor, kasnije imaju pretežno rigidnu formu bolesti<sup>221</sup>. Skorija kliničko-patološka studija sprovedena na 242 patološki verifikovana slučaja PB je pokazala da se pacijenti sa tremorskom formom bolesti nisu značajno razlikovali u pogledu preživljavanja i srednjeg vremena do pojave padova i halucinacija u odnosu na pacijente sa ne-tremorskom formom, ali je pokazana jaka povezanost između ne-tremorske forme bolesti i kognitivnog oštećenja<sup>219</sup>. Prema rezultatima pomenute studije brže napredovanje bolesti bilo je povezano sa starijim uzrastom, ranom depresijom i ranim aksijalnim motornim simptomima<sup>219</sup>. Tremor je bio prisutan na početku oboljenja u 70% slučajeva sa bržim napredovanjem bolesti<sup>219</sup>. Takođe, pokazana je povezanost između motornog fenotipa i kognitivnog oštećenja<sup>221</sup>. Pacijenti sa pretežnom posturalnom nestabilnošću, poremećajem hoda, rigidnošću i bradikinezijom su imali veće kognitivno oštećenje nego pacijenti sa tremor dominantnom bolešću<sup>221,222</sup>.

U našoj kohorti najveći procenat bolesnika (58,9%) je imao blagu formu bolesti, 22,2% je imalo umerenu formu bolesti, dok je uznapredovalu formu imalo 18,8% ispitanika. U pogledu obavljanja svakodnevnih aktivnosti ispitanici u proseku nisu bili upotpunosti nezavisni i bilo im je potrebno tri do četiri puta duže vremena u obavljanju nekih aktivnosti tokom *on* faze, dok su tokom *off* faze zavisili od pomoći drugih osoba. U proseku oboleli od PB su prijavili 11,9 nemotornih simptoma od čega su najčešći bili vegetativni simptomi poput problema sa mokrenjem i defekacijom, a potom bihevioralni i kognitivni simptomi. Depresivni simptomi su bili prisutni kod dve trećine ispitanika, dok su anksiozni simptomi zabeleženi kod 20% uzorka. Trećina pacijenata imala je određeni stepen kognitivnog pada procenjeno putem MMSE skale. Naše istraživanje je pokazalo da je antiparkinsona terapija najčešće započinjana primenom levodope u proseku 11 meseci nakon pojave prvih motornih simptoma bolesti. Inicijalni odgovor na levodopu je 60,7% ispitanika ocenilo kao dobar/umeren, 32,1% kao odličan, dok je 7,3% ispitanika ocenilo kao slab/nikakav. Aktuelni odgovor na levodopu 74,8% ispitanika ocenilo kao dobar/umeren, 15% kao slab/nikakav, a 10,3% kao odličan. DA su bili drugi po učestalosti korišćeni antiparkinsoni lekovi u našoj kohorti.

Pored izrazite kliničke heterogenosti, varijabilnost odgovora na dopaminergičku terapiju je još jedna od odlika ovog oboljenja. U daljem toku biće detaljno analizirane komplikacije dugotrajnog lečenja levodopom kao i klinički i genetički faktori koji doprinose njihovom nastanku.

## **B. Demografske, kliničke i terapijske specifičnosti grupe ispitanika sa diskinezijama**

U ovoj studiji, od ukupnog broja ispitanika, motorne fluktuacije su bile prisutne kod 74,8% pacijenata. *Wearing off* je prijavilo 73,5% pacijenta, iznenadni *off* 28,2%, odloženi *on* 25,6%, odsustvo *on*-na 15,0% pacijenata. Polovina naših bolesnika (51,3%) je imala diskinezije. Prema rezultatima drugih studija incidenca motornih fluktuacija nakon 4 do 6 godina lečenja levodopom iznosi 12% do 60%, a diskinezija od 8% do 64%<sup>223</sup>. Razlozi za široko variranje vrednosti incidence motornih komplikacija su različiti metodološki pristupi, različita dužina praćenja pacijenata, različite uzrasne grupe. Slično rezultatima drugih studija, najčešći tipovi diskinezija bili su horeja i distonija. Diskinezije su bile za 75,8% naših ispitanika onesposobljavajuće, od čega je 19,2% pacijenata imalo tešku onesposobljenost.

Naše istraživanje je pokazalo da su oboleli kod kojih su se razvile diskinezije bili češće ženskog pola, mlađeg uzrasta na početku bolesti, dužeg trajanja bolesti, lečeni su višim dozama levodope i višim ekvivalentnim dozama levodope. Dodatno, skorovi primenjenih skala i upitnika (UPRDS, HY, HDRS, HARS, NMSquest) su bili statistički značajno viši u grupi obolelih sa diskinezijama u poređenju sa obolelim osobama bez diskinezija.

Smatra se da su starost pacijenata u trenutku pojave motornih simptoma PB i trajanje bolesti najvažniji faktori vezani za nastanak diskinezija. Brojne studije su pokazale da rizik za nastanak diskinezija varira obrnuto sa godinama početka PB, odnosno, najveći rizik za razvoj diskinezija imaju pacijenti sa mlađim uzrastom na početku bolesti<sup>93,224,225</sup>. U studiji Ku i saradnika nakon 5 godina lečenja levodopom diskinezije su bile prisutne kod 70% pacijenata kod kojih je bolest počela između 40 i 49 godine u poređenju sa 42% pacijenata kod kojih su se simptomi javili između 50 i 59 godine<sup>226</sup>. Ovakvi nalazi su doprineli da, kada su u pitanju mlađi bolesnici, strategija odlaganja otpočinjanja terapije levodopom i započinjanje terapije DA postane deo aktuelno važećih preporuka za lečenje PB. Rizik od diskinezija raste sa dužim trajanjem bolesti. U studiji Van Gerpena i saradnika pokazano je da je verovatnoća da će se diskinezije razviti tokom prvih pet godina bolesti bila 30%, dok je tokom prvih deset godina bila 59%<sup>225</sup>.

Skorovi skala koje su se odnosile na procenu težine i stadijuma bolesti su bili statistički značajno viši kod ispitanika kod kojih su se javile diskinezije u odnosu na one kod kojih nisu. Rizik od diskinezija raste sa većom težinom bolesti. Prisustvo i obim nigralne degeneracije (težina bolesti) je važan faktor rizika. Kod uznapredovalih formi bolesti sa težim patološkim nalazima dolazilo je do brže pojave težih oblika diskinezija nakon uvođenja levodope u poređenju sa lakšim oblicima bolesti<sup>227</sup>.

Doza levodope je važna u nastanku diskinezija. Oboleli sa diskinezijama u ovoj studiji su lečeni značajno višim dnevnim dozama levodope i višim ekvivalentnim dozama levodope. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa rezultatima ELLDOPA studije koja je pokazala da se prevalencija diskinezija povećava sa povećanjem dnevne doze levodope<sup>90</sup>. Bolesnici koji su primali dnevne doze levodope veće od 600 mg imali su značajno veću učestalost diskinezija u poređenju sa onima koji su koristili 300 mg<sup>90</sup>. Kliničko patološka studija koja je uključila 42 pacijenta sa PB lečenih sa u proseku 500 mg levodope dnevno tokom 9,8 godina je pokazala da je incidenca motornih komplikacija bila viša u onih pacijenata koji su primali više kumulativne doze levodope<sup>228</sup>. Takođe, kumulativna incidencija diskinezija, *wearing off*-a i *on-off*-a se povećavala sa dužom upotrebom levodope<sup>228</sup>. Studija iz Gane koja je uključila pacijente koji prethodno nisu bili lečeni levodopom je pokazala da diskinezije imaju veze sa dužinom trajanja bolesti i dozom levodope, ali ne i sa dužinom uzimanja levodope<sup>229</sup>.

Promene u dužini efektivnog delovanja levodope sa progresijom bolesti bi mogle biti posledica dopaminergičke denervacije, sa posledičnim daljim gubitkom presinaptičkog skladištenja i/ili postsinaptičkih promena. Dugotrajno efektivno delovanje levodope u ranim fazama bolesti je posledica presinaptičkog skladištenja dopamina, te je u ranim fazama bolesti odnos doza-efekat približno linearan. Sa pojavom motornih fluktuacija i diskinezija, odnos doza-efekat dobija oblik sigmoidne krive, sa pojavom kritičnog praga. Doze ispod ovog praga ne dovode pacijenta u *on* stanje, dok su pri dozama na ili iznad praga pacijenti u *on* stanju. Povećanje doze iznad praga ne povećava efekat doze, ali povećava njegovo trajanje. Tokom dugotrajnog lečenja levodopom doza potrebna za pojavu diskinezija progresivno postaje sve manja dok ne postane gotovo ista kao ona potrebna za uvođenje pacijenta u *on* stanje<sup>82,83</sup>.

U ovoj studiji pacijenti koji su imali diskinezije su imali više skorove na skalama depresije, anksioznosti i u proseku su prijavljivali veći broj nemotornih simptoma u poređenju sa obolelim ispitanicima bez diskinezija. Učestalost i težina nemotornih simptoma rastu sa napredovanjem bolesti. U grupi sa diskinezijama UPDRS skor je bio viši, i duže je bilo trajanje bolesti, te je bio veći i stepen nemotornih simptoma.

Fluktuacije odgovora na levodopu su tipično definisane promenama motornih znakova, ali i nemotorni simptomi PB mogu da fluktuiraju u odgovoru na levodopu, odnosno, da se pogoršavaju tokom *off* perioda i poboljšavaju tokom *on* perioda<sup>95</sup>. Suprotno, nemotorni simptomi mogu biti povezani sa povišenim nivoom levodope i prisutni tokom *on* perioda<sup>95</sup>. Nissenbaum i saradnici su prvi ukazali na povezanost anksioznosti i motornih fluktuacija<sup>230</sup>. Nekoliko studija koje su potom usledile potvrdile su povezanost simptoma anksioznosti, kao i depresije, sa motornim fluktuacijama i *off* stanjem<sup>231-233</sup>. Šestomesečna opservaciona studija



sprovedena u tri evropske zemlje kod pacijenata sa PB i različitim stepenom motornih komplikacija je pokazala da je povećana težina diskinezija bila povezana sa višim skorovima depresije<sup>234</sup>. U studiji Vázquez i saradnika pacijenti sa paničnim napadima su imali značajno veću učestalost motornih fluktuacija i diskinezija u poređenju sa pacijentima koji nisu imali panične napade, a 90,3% ovih napada vremenski se poklapalo sa *off* fazom fluktuacija i olakšavala ih je dodatna doza levodope ili uvođenje DA<sup>235</sup>. Prisustvo paničnih napada u *off* periodima sugerise da je za to odgovoran pad dopaminergičkog delovanja na strijatalne receptore zbog kritičnog pada nivoa levodope u plazmi<sup>236</sup>. Postoje dokazi da pad dopaminergičkog delovanja na strijatalne receptore izaziva dezinhibiciju brzine paljenja *locus coeruleus-a* i posledično porast centralnog noradrenergičnog prenosa što onda izaziva pojavu paničnih napada<sup>236</sup>. Studija preseka koja je uključila 250 pacijenata sa PB je sugerisala da je veza anksioznosti i motornih fluktuacija složenija nego što se može objasniti isključivo fenomenom *wearing off-a*, s obzirom na jedan broj pacijenata kod kojih se simptomi anksioznosti javljaju tokom *on* perioda ili *on* perioda sa diskinezijama<sup>237</sup>. U našoj studiji svi ispitanici su testirani tokom *on* stanja, a diskinezije koje su pacijenti prijavljivali su u najvećem procentu slučajeva bile vršne diskinezije. Najverovatnije da su anksioznost i depresija povezane i sa drugim aspektima osnovnog procesa bolesti, poput patologije serotonergičkog raphe nukleusa i noradrenergičkog *locus coreuleus-a* nezavisno od samog dopaminergičkog uticaja.

U ovoj studiji u grupi pacijenata sa diskinezijama je pronađena značajno veća učestalost halucinacija. Ovakav nalaz bi mogao da se objasni time da su ovi pacijenti koristili značajno više doze levodope, više ekvivalentne doze levodope, da su imali duže trajanje bolesti i veću težinu bolesti. Studija Racette i saradnika je pokazala veću učestalost psihoze kod pacijenata sa motornim fluktuacijama<sup>238</sup>. Dodatno, u našoj studiji, u grupi sa diskinezijama zabeležena je značajno češća upotreba amantadina. Sa jedne strane ovakav nalaz nije iznenađujući imajući u vidu antidiskinetičke efekte amantadina. Međutim, barem delom moguće je da i ovakav nalaz daje objašnjenje za povećanu učestalost halucinacija, s obzirom na to da terapija amantadinom povećava verovatnoću od pojave halucinacija, naročito kod starijih osoba<sup>239</sup>.

Objektivna i celokupna procena vrste i težine diskinezija u trenutku pregleda pacijenta je značajno otežana, pre svega, zbog postojanja različitih vremenskih obrazaca ispoljavanja nevoljnih pokreta u odnosu na unos levodope (vršne diskinezije su vidljive tokom *on* faze; dvofazne diskinezije na početku i na kraju doze, a *off* distonija tokom *off* faze). Potom, intenzitet ispoljavanja nevoljnih pokreta se razlikuje tokom dana: *off* distonija se maksimalno

ispoljava kada protekne najduže vreme od poslednjeg unosa leka, tj. rano ujutro, dvofazne diskinezije su često najteže na kraju doze, uveče, a vršne diskinezije mogu da variraju u svom maksimumu tokom jutra i popodne. Fenotipske varijacije su takođe velike. Horeiformne i distonične diskinezije su najčešće, ali balistički, mioklonični i drugi nevoljni pokreti, ponekad u složenim kombinacijama su mogući. U našoj studiji je korišćena AIMS skala koja daje ukupnu ocenu težine diskinezija na različitim delovima tela. Ovom skalom svi nevoljni pokreti su objedinjeni, nema razlike između distoničkih i horeičkih pokreta. Takođe, ova skala ne omogućuje procenu trajanja diskinezija tokom dana i vreme njihovog nastanka<sup>240</sup>.

### **C. Korelacija između odabranih polimorfizama *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena i diskinezija u grupi ispitanika**

Poznati faktori rizika za nastanak diskinezija (mlađi uzrast na početku bolesti, izraženost bolesti, duže trajanje bolesti, dužina lečenja levodopom i veće ukupne doze levodope) nisu dovoljni da objasne interindividualne razlike sugerišući postojanje genetske osetljivosti<sup>92,93</sup>. Dodatno, neki bolesnici imaju izražene diskinezije, dok su kod nekih one sasvim blage.

U ovoj studiji je proučavan uticaj odabranih polimorfizama *COMT*, *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena na pojavu diskinezija. Pokazana je statistički značajno veća učestalost diskinezija u grupi ispitanika koji su nosioci AA genotipa rs4680 *COMT* gena u odnosu na nosioce AG i GG genotipa. Nosioci AA genotipa rs4680 *COMT* gena su imali 1,8 puta veći rizik od nastanka diskinezija.

*COMT* je enzim koji razgrađuje kateholamine, uključujući levodopu i dopamin. Humani *COMT* gen na hromozomu 22q11 sadrži funkcionalni polimorfizam, koji podrazumeva supstituciju valina za metionin na kodonu 158<sup>80</sup>. Ovaj Val158Met (rs4680) polimorfizam utiče na termostabilnost i enzimsku aktivnost *COMT* enzima. Alel A koji kodira metionin je povezan sa smanjenom enzimskom aktivnošću, što dovodi do veće bioraspoloživosti levodope i viših nivoa sinaptičkog dopamina, za razliku od alela G koji je povezan sa visokom *COMT* aktivnošću<sup>80</sup>. Dakle, moglo bi se pretpostaviti da će nosioci genotipa niske aktivnosti (AA) polimorfizma rs4680 *COMT* gena imati više koncentracije levodope u plazmi, duže poluvreme eliminacije, stabilniji i jači terapijski odgovor na levodopu, kao i veću verovatnoću za pojavu motornih komplikacija u odnosu na nosioce visoko aktivnih GG i srednje aktivnih AG genotipova.

Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem uticaja genetski uslovljenih razlika u COMT aktivnosti na individualni odgovor na terapiju levodopom<sup>151-153</sup>. Studija koja je uključila 104 pacijenta sa PB italijanskog porekla je prva ispitala da li postoje razlike u farmakokinetičkim i farmakodinamskim varijablama nakon madoparskog testa (levodopa (100mg)/benzerazid(25mg)) kod nosilaca različitih genotipova rs4680 *COMT* gena<sup>152</sup>. Svakom pacijentu su nakon madoparskog testa serijski određivane koncentracije levodope u plazmi, motorni odgovor i ocenjivane diskinezije, do 4 sata nakon doziranja. Analiza farmakokinetičkih i farmakodinamskih parametara nije pokazala postojanje razlika u ispitivanim varijablama između tri grupe genotipova rs4680 *COMT* gena. Studija u koju su bila uključena 73 korejska pacijenta sa PB, takođe, nije pokazala značajnu povezanost COMT genotipova i veličine i trajanja motornog odgovora nakon jedne oralne doze levodope/karbidope (250/25mg)<sup>153</sup>. Bialecka i saradnici su proučavali uticaj COMT haplotipa sačinjenog od 4 SNP-a (rs6269, rs4633, rs4818 i rs4680) i pokazali da se dnevna doza levodope razlikovala u nosilaca različitih COMT haplotipova kao i da su doze levodope propisane za nosioce haplotipa visoke aktivnosti bile značajno veće u poređenju sa dozama levodope koje su koristile osobe koje nisu bile nosioci ovog haplotipa<sup>151</sup>.

Nekoliko studija se posebno bavilo potencijalnim doprinosom COMT genotipa u kliničkom odgovoru na COMT inhibitore kod obolelih od PB<sup>154-156</sup>. U jednoj studiji efekat entakapona (produženo *on* vreme indukovano entakaponom) je bio bolji kod nosilaca visoko aktivnog GG genotipa rs4680 polimorfizma *COMT* gena<sup>154</sup>. Produženo *on* vreme je u vezi sa inhibicijom metabolizma levodope kroz COMT put i povećanom bioraspoloživosti levodope<sup>154</sup>. Međutim, druge studije nisu pokazale značajnu razliku u terapijskim efektima i toksičnosti COMT inhibitora među PB pacijentima sa različitim COMT genotipovima<sup>155,156</sup>. Longitudinalna studija Lee i saradnika<sup>155</sup> nije pokazala vezu između polimorfizma rs4680 *COMT* gena i dužine trajanja *on* i *off* perioda, kao i UPDRS skora kod 65 pacijenata sa PB tokom dvomesečnog lečenja entakaponom. Nakon terapije entakaponom značajno smanjenje dnevne doze levodope zabeleženo je kod nosilaca GG i GA genotipa rs4680 *COMT* gena, ali ne kod nosilaca AA genotipa. U studiji Kim i saradnika<sup>156</sup> pokazano je da se efikasnost i neželjeni efekti entakapona nisu razlikovali među pacijentima sa različitim COMT genotipovima.

Prethodne studije o povezanosti polimorfizma rs4680 *COMT* gena i diskinezija u PB pokazale su nedosledne rezultate. Prospektivna studija sprovedena u Holandiji<sup>157</sup> koja je uključila 219 osoba obolelih od PB pokazala je da postoji dvostruko veći rizik od razvoja diskinezija tokom terapije levodopom kod nosilaca AG genotipa, odnosno, 2,81 puta veći

rizik kod nosilaca AA genotipa. Veća učestalost diskinezija može biti u vezi sa izlaganjem visokim koncentracijama levodope osoba kod kojih je niža COMT aktivnost. Međutim, rezultati drugih kliničkih studija nisu potvrdili predviđanja da će alel sa niskom aktivnošću imati povećan rizik od diskinezija. U studiji sa 121 japanskom pacijentom sa PB, iako je AA genotip bio češći kod pacijenata koji su imali motorne fluktuacije ili diskinezije u poređenju sa kontrolama, ovaj nalaz nije bio statistički značajan<sup>158</sup>. Studije preseka u kohorti od 322 poljska pacijenta sa PB<sup>151</sup> i 104 italijanska pacijenta sa PB<sup>152</sup> nisu pokazale značajan uticaj COMT polimorfizma na razvoj diskinezija. Druga studija na 1087 kineskih pacijenata sa PB takođe nije pokazala povezanost između rs4680 polimorfizma *COMT* gena i diskinezija<sup>159</sup>. Međutim, u ovoj studiji GG genotip je bio značajno češći kod pacijenata sa motornim fluktuacijama u odnosu na pacijente kod kojih se one nisu javile<sup>159</sup>.

Naša studija nije pokazala povezanost drugih ispitivanih polimorfizama *DRD2*, *ANKK1* i *DAT* gena i motornih komplikacija. Nalazi drugih studija bili su nekonkluzivni. Studija Lee i saradnika koja je uključila 503 pacijenta sa PB koji su lečeni levodopom najmanje 5 godina<sup>176</sup> nije pokazala udruženost polimorfizma rs1800497 *ANKK1* gena sa motornim fluktuacijama i diskinezijama. U studiji Wang i saradnika<sup>179</sup> koja je uključila 140 pacijenata sa PB AA genotip rs1800497 *ANKK1* gena je bio udružen sa povišenim rizikom od motornih fluktuacija. Kaiser i saradnici pokazali su da se alel sa 9 ponovaka 40bp VNTR *DAT* gena javlja mnogo češće kod pacijenata koji su razvili diskinezije<sup>177</sup>.

U ovoj studiji je pokazana statistički značajno veća učestalost motornih fluktuacija u nosilaca GGAAA i AGGAA *ANKK1/DRD2* haplotipova u odnosu na obolele osobe koje nisu nosioci ovih haplotipova. Povezanost ispitivanih haplotipova *ANKK1/DRD2* gena i diskinezija u ovoj studiji nije pokazana. U skorašnjoj studiji koja je uključila brazilske pacijente sa PB, uglavnom evropskog porekla, uočen je povećan rizik od diskinezija za nosioce TTCTA haplotipa koji je izveden iz 5 pojedinačnih *ANKK1/DRD2* polimorfizama (141C Ins/Del, rs2283265, rs1076560, rs6277, rs1800497,rs2734849)<sup>178</sup>.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je među ispitivanim genetskim faktorima polimorfizam rs4680 *COMT* gena bio faktor rizika za nastanak diskinezija. Uzimajući u obzir preliminarnost ovog nalaza, moglo bi se reći da farmakogenetika može pomoći u rasvetljavanju interindividualne varijabilnosti odgovora na terapiju kod pacijenata sa PB. Terapijske implikacije bi bile da pacijentima sa nisko (AA) i srednje aktivnim (AG) COMT genotipovima treba davati niže doze levodope nego pacijentima koji su nosioci visoko aktivnog (GG) genotipa. Kod pacijenata sa visokom COMT aktivnošću primena DA ili COMT inhibitora može biti opravdana. Potrebna je replikacija naših rezultata i dodatna

istraživanja sa poligeniskim pristupom, kao i sa većim brojem pacijenata da bi se utvrdila tačna uloga COMT-a.

#### **D. Kvantitativni i kvalitativni aspekti halucinacija u grupi ispitanika sa PB**

U našoj studiji halucinacije su bile prisutne kod 41,9% obolelih ispitanika. Formirane VH su bile najčešći psihotični simptom (38,9%) u kohorti naših ispitanika. Prevalenca prijavljenih VH u drugim studijama varira između 6% i 60%<sup>241,242</sup>. Slušne halucinacije je referisalo 14,9% ispitanika. U drugim studijama slušne halucinacije su se javljale u približno 20% ispitanika<sup>56</sup>. Slušne halucinacije se javljaju najčešće udruženo sa VH<sup>56</sup>, što je pokazala i naša studija. Deluzije su ređe od halucinacija, sa prevalencom u rasponu od 3 do 14%<sup>53</sup>. U našoj studiji deluzije su bile prisutne kod 14% pacijenata. Minorne fenomene je imalo 24,7% pacijenata, slično rezultatima drugih studija (20-45%)<sup>53</sup>. Pojedini autori smatraju da se halucinacije, kao i drugi nemotorni simptomi, često propuštaju tokom rutinskih kontrolnih pregleda<sup>61</sup>. Sami pacijenti propuštaju da prijave halucinacije zbog visoke tolerancije istih i zbog straha od toga kako će reagovati okolina<sup>61</sup>. Imajući u vidu ove činjenice, samo prospektivne studije treba uzeti u obzir kada se govori o prevalenci halucinacija tokom PB.

Naši rezultati su pokazali da su pacijenti kod kojih su se javile halucinacije bili mlađeg uzrasta na početku bolesti, dužeg trajanja bolesti, višeg stadijuma i težine bolesti, lošijeg kognitivnog statusa, da su lečeni višim dozama levodope i višim ekvivalentnim dozama levodope. Skorovi na skalama depresije, anksioznosti i nemotornih simptoma su, takođe, bili viši kod ispitanika sa halucinacijama u poređenju sa onim bez halucinacija.

U prethodnim studijama je pokazano da su godine starosti faktor rizika za pojavu halucinacija i da su pacijenti sa halucinacijama bili stariji u poređenju sa onima bez halucinacija. U našoj studiji, pacijenti sa halucinacijama su bili statistički značajno mlađi na početku bolesti, ali nije bilo razlike u aktuelnim godinama starosti između grupa ispitanika sa i bez halucinacija<sup>243</sup>. Druge studije su, takođe, kao i naša demonstrirale vezu između trajanja bolesti i pojave halucinacija<sup>243,244</sup>. Fenelon i saradnici su pokazali da je dužina trajanja bolesti presudan faktor rizika za pojavu halucinacija<sup>61</sup>. Prema studiji Grahama i saradnika kod pacijenata sa halucinacijama kod kojih je PB trajala 5 godina ili manje, VH su bile udružene sa bržim napredovanjem motornih, ali ne i kognitivnih simptoma, dok su kod ostalih sa dužim trajanjem bolesti, VH bile povezane sa posturalnom nestabilnošću i globalnim kognitivnim padom<sup>245</sup>. Kao i naša studija, većina drugih studija je pokazala vezu između stadijuma bolesti, težine bolesti i prisustva halucinacija<sup>58</sup>.

Brojne studije su pokazale udruženost halucinacija i afektivnih i kognitivnih poremećaja. Rezultati studije Gupta i saradnika ukazuju da su pacijenti sa halucinacijama imali više skorove na skali depresije<sup>243</sup>. Depresija se smatra predisponirajućim faktorom za nastanak halucinacija, moguće zbog uključenosti limbičkog sistema<sup>243</sup>. U studiji Aarslanda i saradnika značajni pratioći psihotičnih simptoma bili su depresija, kognitivno oštećenje i narušena funkcionalnost u svakodnevnim aktivnostima<sup>246</sup>. Udruženost kognitivnog oštećenja i halucinacija moguće je objasniti neurohemijskim i patološkim promenama. Atrofija *nc. basalis* Mainerti i posledični holinergički deficit su izraženiji kod pacijenata sa PB i demencijom nego kod onih sa PB i bez demencije. Holinergički poremećaj u demenciji kod PB može doprineti pojavi halucinacija<sup>246</sup>. Kortikalna LT su češća kod dementnih pacijenata sa PB, a paralimbička raspodela ovih promena doprinosi pojavi demencije i psihoze<sup>246</sup>.

U našoj studiji 45,8% pacijenata je referisalo žive snove. Subklinički, prehalucinatorni sindrom koji se sastoji od poremećaja spavanja i živopisnih snova se pretpostavlja kod pacijenata sa PB<sup>247,248</sup>. Moskovitz i saradnici su među prvima pokazali da je 61,3% svih halucinacija povezano sa prethodnim ili istovremenim prisustvom živopisnih snova, kao i da psihotični simptomi u PB napreduju od živopisnih snova do halucinacija, deluzija i konačno do konfuznih stanja<sup>249</sup>. Rezultati longitudinalne studije potvrdili su povezanost između halucinacija i prisustva i težine živopisnih snova, kao i između halucinacija i poremećaja ponašanja u spavanju<sup>250</sup>.

Od ukupnog broja ispitanika sa psihotičnim simptomima, minorni fenomeni (halucinacije prisustva, halucinacije prolaza i iluzije) su zabeleženi kod 24,7% ispitanika u ovoj studiji. U našoj kohorti halucinacije prisustva su bile najčešći tip minornih fenomena, dok su najređe bile halucinacije prolaza. Minorni fenomeni su obično kratkotrajni (nekoliko sekundi), javljaju se više od jednom nedeljno, ne uznemiravaju pacijenta, a uvid je u potpunosti očuvan<sup>61</sup>. Obično su izolovani, mogu se sresti u ranim stadijumima bolesti, ali i kod nelečenih pacijenata sa PB. Često prethode nastanku dobro strukturisanih VH, ali mogu koegzistirati sa dobro strukturisanim halucinacijama u drugim senzornim modalitetima<sup>61</sup>. U studiji praćenja koja je uključila nelečene osobe sa PB, kod 28,5% pacijenata sa minornim fenomenima su se razvile dobro strukturisane VH nakon 4,4 godine<sup>251</sup>. Ovakav nalaz sugerise da bi se minorni fenomeni mogli smatrati frustrnom formom dobro formiranih VH<sup>251</sup>. Funkcionalne promene povezane sa minornim fenomenima zahvataju područja za vizuelnu obradu i mreže za kontrolu pažnje, a opisane su i kod pacijenata sa dobro strukturisanim VH. Disfunkcija kortikalnih mreža kod pacijenata sa minornim fenomenima može biti rani pokazatelj šireg oblika bolesti. Iako postoje podaci o uzajamnoj povezanosti minornih

fenomena i VH, još uvek nisu dostupni čvrsti dokazi o prirodnom toku minornih fenomena, kao i da li je prisustvo minornih fenomena nezavisni faktor rizika za razvoj dobro strukturisanih ili onesposobljavajućih halucinacija<sup>252</sup>.

„Benigne halucinacije“, odnosno, halucinacije sa očuvanim uvidom realnosti su bile prisutne kod 62,2% naših ispitanika. Rezultati studije Goetz-a i saradnika ukazuju da kod 80% ispitanika benigne VH progrediraju u teže forme halucinacija sa gubitkom uvida, te bi se naziv „benigne“ halucinacije mogao smatrati nepodesnim i neutemeljenim<sup>253</sup>. Dodatno, u ovoj studiji prisustvo demencije nije povećalo verovatnoću da će halucinacije sa očuvanim uvidom evoluirati u halucinacije bez gubitka uvida, niti je demencija bila primarna odrednica težine halucinacija<sup>253</sup>. Pomenuta studija se nije bavila minornim fenomenima.

Najčešće halucinatorno iskustvo naših ispitanika bilo je celo ljudsko telo, potom, životinje i objekti u stvarnoj veličini, stvarnih boja, u pokretu, naglog početka. Ispitanici su najčešće referisali da su se halucinacije javljale nezavisno od doba dana. Prema većini drugih studija VH su rekurentne i najčešće se javljaju u sumrak i u večernjim satima ili kada je pacijent sam u mirnom okruženju<sup>52</sup>. Takođe, VH obično ne uznemiravaju pacijenta, pacijent ih obično posmatra sa zanimanjem uz indiferentni afekat<sup>52</sup>, što je bio slučaj i kod 58,2% pacijenata u našoj studiji.

Poreklo VH u PB je kompleksno i nijedna od postojećih hipoteza ga ne objašnjava u potpunosti. Prema jednoj od predloženih hipoteza VH predstavljaju toksični sindrom uzrokovan lekovima usled prekomerne stimulacije mezolimbickih D<sub>3</sub> i D<sub>4</sub> receptora<sup>242</sup>. Moskovitz i saradnici su prepostavili farmakološki *kindling* model u kome dopamin više ne može biti adekvatno uskladišten na presinaptičkom nivou, te se prekomerne količine dopamina prelivaju na hipersenzitivne receptore, indukujući psihotične simptome<sup>249</sup>. Drugi neurotransmitter za koji je prepostavljeno da je uključen u nastanak halucinacija je acetilholin imajući u vidu postojanje jake povezanosti između početka halucinacija i započinjanja antiholinergičke terapije. Postmortalne neurohemijske studije kod pacijenata sa DLT i AB pokazale su povezanost VH sa kortikalnim holinergičkim deficitom<sup>254</sup>. Smanjenje nivoa kortikalnog Ach i disfunkcija kore remete selekciju subkortikalnih informacija, uzrokujući da nebitne unutrašnje i senzorne informacije koje se normalno obrađuju paralelno na nivou podsvesti, ulaze u svest u obliku VH<sup>255</sup>. Takođe, prepostavljena je i uloga serotonina u nastanku VH. Lečenje dopaminergičkim lekovima smanjuje ionako nizak nivo cerebralnog serotonina u PB i smanjuje odnos dopamin-serotonin na približno 20% od normalnih vrednosti. Nausieda i saradnici su prepostavili da hronični nedostatak serotonina izazvan levodopom indukuje hipersenzibilizaciju postsinaptičkih serotonergičkih receptora<sup>256</sup>.

Antipsihotički efekat klopazina, pored antidopaminergičkog efekta, mogao bi biti delimično povezan i sa blokadom 5HT<sub>2</sub> ili 5HT<sub>3</sub> receptora. Konačno, VH se mogu javiti i kao rezultat narušene ravnoteže između serotonergičke i holinergičke aktivnosti.

Pored disfunkcije neurotransmiterskih sistema, nastanku VH doprinose i lezije na svim nivoima vidnog sistema. Vizuelni put je izmenjen u PB na nekoliko nivoa<sup>242</sup>. Pre svega, u PB postoji nedostatak dopamina u neuronskim kolima mrežnjače. Kod pacijenata sa PB i DLT pokazan je smanjen metabolizam glukoze u okcipitalnom vizuelnom korteksu paralelno sa kontralateralnom strijatonigralnom zahvaćenošću. Dodatno, ispitanici sa PB imaju smanjenu osetljivost na kontrast i smanjenu diskriminaciju boja<sup>257</sup>. Deficiti kontrasta i diskriminacije u boji progresivni su tokom vremena, ali ih može poboljšati terapija levodopom<sup>258</sup>. Loša kontrastna diskriminacija ugrožava postojanost i pouzdanost vizuelnog unosa. Slične ulazne nedoslednosti se pretpostavljaju i za diskriminaciju boje, iako nisu posebno proučene. Oba deficita, iako se često nazivaju samo „zamagljen vid“ ili su neprimećeni od pacijenta, direktno menjaju vizuelni senzor ulaz (eng. *depatterning*) i smanjuju značajne informacije za centralnu obradu. Na ovaj način, oštećenje vida kod PB indukuje delimičnu senzornu deprivaciju. Delimična senzorna deprivacija se smatra faktorom rizika za halucinacije jer omogućava (ponovnu) pojavu ili oslobađanje prethodno zabeleženih percepcija, sada utkanih u halucinacije<sup>259</sup>. Dakle, očna i retinalna disfunkcija, bilo da su deo primarnog poremećaja ili komorbiditet, najverovatnije utiču na nastanak VH u PB.

Vizuelni stimuli se prvo projektuju do primarnog vizuelnog korteksa, odakle se vrši njihovo dalje procesuiranje u tri pravca: prvi vodi do ventralnog temporalnog lobusa, drugi do parijetalnog lobusa i treći do gornjeg temporalnog sulkusa. Ovi regioni imaju različite funkcionalne specijalizacije. Postoje dokazi koji govore da sadržaj halucinacija odražava funkcionalne specijalizacije određenog dela moždane kore: ventralni temporalni režanj povezan je sa grupom halucinacija koje se sastoje od produženih pejzažnih scena, dece i figura, dorzalni parijetalni režanj je povezan sa palinopsijama, dok je gornji temporalni sulkus povezan sa halucinacijama koje se sastoje od lica<sup>260</sup>.

Dakle, nastanku VH doprinose: oštećenje vizuelnog puta, smanjena aktivacija primarnog vizuelnog korteksa, aberantna aktivacija asocijativnog vizuelnog i frontalnog korteksa, nedostatak supresije ili spontana pojava interno generisanih slika kroz ponto-geniculo-okcipitalni sistem, upadanje REM slika snova u budnost, promene u kapacitetima filtriranja moždanog stabla kroz fluktuirajuću budnost i prekomerna aktivacija mezolimbickog sistema povezana sa lekovima<sup>242</sup>.



Halucinacije u drugim senzornim modalitetima su retke u PB. U ovoj studiji slušne halucinacije imalo je 14,9% pacijenata, a u samo 6% slučajeva nisu bile udružene sa VH. Pacijenti su navodili da čuju „da ih neko doziva, govor ljudi, da neko lupa, da neko kuca na vrata“, potom, „neodređene zvuke, bubnjanje, muziku, zvono, zvuk telefona“. Slušne verbalne halucinacije u PB su, uglavnom, neutralne i jasno se razlikuju od pežorativnih ili pretećih slušnih halucinacija, povezanih sa emocionalnom uznemirenošću i negativnim uticajem na pojedinca koje su karakteristične za shizofreniju. U studija Inzelberga i saradnika slušne halucinacije su se sastojale od ljudskih glasova koji su bili imperativni<sup>261</sup>. Takođe, u ovoj studiji pokazano je da su se slušne halucinacije češće javljale kod pacijenata koji su imali kognitivno oštećenje, kao i da na njihovu pojavu nisu uticale godine života, trajanje bolesti ili terapija levodopom<sup>261</sup>.

#### **E. Demografske, kliničke i terapijske specifičnosti grupe ispitanika sa psihozom**

Koristeći NINDS/NIMH kriterijume za PPB<sup>52</sup> otkrili smo da je 43,2% pacijenata u našoj kohorti imalo PPB. Prevalencija PPB varira u velikoj meri, od 16-75% u studijama preseka zbog razlika u odabranim dijagnostičkim kriterijumima i specifičnostima ispitivane populacije<sup>53,61</sup>. Nedavne longitudinalne studije utvrdile su porast incidence PPB tokom perioda praćenja sa oko 18% na 74%<sup>32,39</sup>.

Naše istraživanje je pokazalo da su pacijenti sa PPB bili mlađi na početku bolesti i da su imali duže trajanje bolesti. Dodatno, pacijenti sa PPB su imali niže rezultate MMSE i više skorove svih motornih i nemotornih skala (ukupni UPDRS, UPDRS podskala, S&E, NMSQuest, HDRS, HARS) u poređenju sa ispitanicima bez PPB. Rezultati dodatne analize koja je isključila 45 pacijenata koji su primali antipsihotične lekove je pokazala da isključivanje pacijenata koji uzimaju antipsihotike ne dovodi do bitnih promena u statističkim ishodima.

U našoj studiji, pacijenti sa PPB su lečeni višim dozama levodope i višim ekvivalentnim dozama levodope u poređenju sa ispitanicima koji nisu imali psihotične simptome. Nisu zabeležene razlike u terapijskom profilu u pogledu udela upotrebe DA, antiholinergika i amantadina između grupa ispitanika. U multivarijantnom modelu vrednosti  $LEDD \geq 900$  mg su bile nezavisni prediktor koji udvostručuje rizik od PPB. Suprotno našem otkriću, neke studije preseka nisu pronašle značajnu razliku u dnevnim dozama levodope između pacijenata sa PB sa i bez halucinacija<sup>59,61,208</sup>. Dugo se smatralo da su psihotični simptomi sporedni efekat dugotrajne dopaminergičke terapije, a neki od njih kao što su DA, antiholinergici, amantadin nose veći rizik od halucinacija<sup>208,262</sup>. Ovo se ponekad nazivalo

farmakotoksičnom psihozom, odnosno, lekom indukovana psihoza. Koncept farmakotoksične psihoze potkrepljuju klinička zapažanja da se psihotični simptomi mogu povući nakon redukcije doze ili obustave dopaminergičkih lekova. Takođe, antagonisti dopaminskih receptora su pokazali korist u lečenju psihotičnih simptoma. Kada je u pitanju efekat doze levodope i dopaminergičkih lekova, podaci u studijama su, takođe, nedosledni. Studija Goetz i saradnika prva je pokazala da pojava VH nije u vezi samo sa visokim nivoima levodope ili naglim promenama levodope u plazmi<sup>263</sup>. To je dovelo do novog koncepta da PPB nije samo „lekom indukovana“, već da postoje i drugi faktori koji mogu da doprinesu njenom nastanku. U prilog ovom shvatanju govore rezultati jedne longitudinalne studije koja je pokazala da su se psihotični simptomi ponovo pojavili za manje od jedne godine kod polovine pacijenata sa PPB nakon smanjenja doze ili uvođenja antipsihotičnih lekova<sup>264</sup>. Halucinacije, koje su uglavnom bile slušne, pojavile su se samo u 1% pacijenata lečenih DA zbog tumora hipofize<sup>265</sup>. Takođe, zanimljiv je i podatak o pojavi PPB kod pacijenata sa PB koji nisu primali dopaminergičku terapiju<sup>266</sup>. Ukratko, antiparkinsoni lekovi sami po sebi nisu ni neophodni, ni dovoljni da izazovu PPB. Verovatnije je da su dopaminergički lekovi „okidači“ psihotičnih simptoma u prisustvu neurodegenerativnog procesa koji leži u osnovi<sup>262</sup>.

U ovoj studiji, pacijenti sa PPB su imali znatno duže trajanje bolesti u poređenju sa pacijentima koji nisu bili psihotični, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija. Takođe, pokazali smo da trajanje PB duže od deset godina 2,7 puta povećava rizik za nastanak PPB. Longitudinalne studije potvrdile su porast incidence PPB tokom perioda praćenja<sup>33,39,267</sup>. Važno je istaći da je povezanost PPB i trajanja bolesti konzistentan nalaz u studijama, što sugeriše da se uzrok psihoze više odnosi na faktore rizika koji su u vezi sa bolešću nego na lekove same po sebi<sup>53,208,262</sup>. Sa dužim trajanjem, bolest postaje teža, pa nije iznenađujuće što su pacijenti sa PPB u našoj kohorti imali viši ukupni UPDRS skor, više skorove UPDRS podskala, viši HY stadijum i niže prosečne vrednosti S&E skale. Prethodne studije su, takođe, pokazale da su motorni status obolelog i težina bolesti u značajnoj korelaciji sa dužinom trajanja psihotičnih simptoma<sup>56,59,61</sup>.

Kognitivno oštećenje je klinička karakteristika za koju je pokazana konzistentna udruženost sa psihotičnim simptomima<sup>57,208,262</sup>. Sa druge strane, psihoza predstavlja faktor rizika za demenciju, što ukazuje na moguću zajednički neurobiološki supstrat. U našoj studiji, PPB pacijenti su imali značajno niže skorove MMSE, ali u multivarijantnom modelu MMSE skor nije bio značajan nezavistan prediktor PPB. Prevalenca psihotičnih simptoma je veća među pacijentima sa PB i kognitivnim oštećenjem<sup>61</sup>, na šta ukazuju i naši rezultati. Međutim, dve longitudinalne studije su pokazale da niži MMSE rezultati i demencija nisu bili povezani

sa PPB. Dodatno, u studiji koja je uključila 191 pacijenta sa PB i očuvanim kognitivnim funkcijama, kod 21,5% ispitanika je pokazano prisustvo psihotičnih simptoma<sup>32</sup>. Dakle, ovakav nalaz ukazuje da se PPB može javiti i kod pacijenata bez kognitivnog oštećenja.

U studiji Lee i saradnika<sup>268</sup> pokazana je značajna povezanost nemotornih simptoma poput depresije, anksioznosti, RBD i apatije sa psihozom, čak i u multivarijantnim modelima. Rezultati naše studije govore da su pacijenti sa PPB imali više prosečne vrednosti ukupnog NMSQuest skora u poređenju sa onima bez PPB. Dodatno, naši pacijenti sa PPB su imali više skorove HDRS i HARS, a u multivarijantnom modelu depresija je bila najjači nezavisni faktor koji je povećao rizik od PPB skoro 3 puta. Fenelon i saradnici su, takođe, pronašli više skorove korišćenih skala za procenu depresije kod pacijenata sa VH u poređenju sa onima bez VH, ali depresivni skor nije bio prediktivni faktor u multivarijantnoj analizi u ovoj studiji<sup>61</sup>. Rezultati drugih studija o udruženosti PPB i depresije su oprečni. Moguće objašnjenje povezanosti afektivnih poremećaja i psihoze bi mogla da bude serotonergička disfunkcija u PPB. Smatra se da progresivna serotonergička degeneracija dovodi do kompenzatorne ushodne regulacije 5HT<sub>2A</sub> receptora, pre svega, u prefrontalnom i vizuelnom korteksu pacijenata sa PPB<sup>269</sup>. U prilog ovome govori činjenica da halucinacije mogu biti izazvane stimulacijom 5HT<sub>2A</sub> receptora<sup>270,271</sup>, a inhibirane antagonistima 5HT<sub>2A</sub> receptora. Atipični antipsihotici su moćniji antagonisti 5HT<sub>2A</sub> receptora nego D<sub>2</sub> receptora u poređenju sa tipičnim antipsihoticima što je mehanizam odgovoran za efikasnost kod PPB.

PPB je često dovođena u vezu sa poremećajima spavanja. U našoj kohorti pacijenti sa PPB su češće prijavljivali nesanicu, žive snove, poremećaje ponašanja u REM spavanju, sindrom nemirnih nogu u poređenju sa pacijentima bez PPB-a. Druge studije su pokazale da pacijenti sa halucinacijama često imaju istovremene poremećaje spavanja<sup>272</sup>.

Izolovane deluzije bez istovremene pojave halucinacija se smatraju retkim<sup>62</sup>. Međutim, pokazane su povišene stope izolovanih deluzija u određenim subpopulacijama PB pacijenata, poput onih sa sindromom dopaminske disregulacije<sup>273</sup>. Sveobuhvatna analiza studija koje su se bavile pacijentima sa PB i izolovanim deluzijama je pokazala da su pacijenti sa izolovanim deluzijama bili mlađeg uzrasta na početku bolesti, da su imali veću stopu poremećaja kontrole impulsa i dopamin disregulacionog sindroma i manja kognitivna oštećenja. Veći kognitivni pad je pokazan kod ispitanika sa kombinovanim halucinacijama i deluzijama nego u slučajevima sa izolovanim deluzijama<sup>273</sup>. Studija preseka Factor-a i saradnika je pronašla vezu između kognitivnog oštećenja i halucinacija, ali ne i deluzija<sup>274</sup>. Rezultati koji govore da se kognitivni status razlikuje kod halucinacija i deluzija, sugerišu postojanje različitih anatomskih supstrata i patogenetskih mehanizama ova dva psihotična simptoma.

Trenutno shvatanje je da PPB napreduje na stereotipan način kroz niz događaja koji započinju minornim fenomenima i progrediraju tokom vremena u halucinacije sa očuvanim uvidom, a potom u halucinacije sa gubitkom uvida i deluzije. Goetz i saradnici su pokazali deterioraciju do floridne psihoze sa paranojom i deluzijama kod 81% pacijenata tokom perioda od 3 godine<sup>253</sup>. Ova progresija psihotičnih simptoma se dešava sa napredovanjem PB i kognitivnim padom. Međutim, heterogenost koja je uočena među pacijentima sa deluzijama se ne uklapa u postojeći model PPB kao progresivnog kontinuuma. Factor i saradnici<sup>275</sup> su predložili novu klasifikacionu šemu PPB koja se bazira na disfunkciji neurotransmiterskih sistema (dopaminergičkog, serotonergičkog i holineričkog) i koja ne isključuje postojanje progresivnog kontinuuma, ali sugerše da on ne mora biti nužno prisutan kod svih pacijenata koji imaju psihotične simptome. Prema ovoj klasifikaciji postoje sledeći podtipovi PPB: (1) simptomatska psihoza; (2) psihoza izazvana dopaminergičkim lekovima (pretežno deluzije); (3) psihoza povezana sa afektivnim poremećajima i serotonergičkom disfunkcijom; (4) psihoza povezana sa kognitivnim padom i holineričkom disfunkcijom<sup>275</sup>. Unutar ovog sistema klasifikacije, psihoza povezana sa kognitivnim padom je jedina prepoznata kao progresivna i povezana sa lošim ishodom. Ova klasifikacija bi mogla da bude korisna u praktičnom smislu, jer identifikovanje neurotransmitera koji je nefunkcionalan može pomoći u razvoju ciljanih terapija. Buduća istraživanja treba da ispituju održivost ove klasifikacije.

Psihotični simptomi su česti, onesposobljavajući nemotorni simptomi PB. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je razvoj PPB rezultat kombinacije egzogenih (povezanih sa lečenjem) i endogenih (specifičnih za bolest i specifičnih za pacijenta) faktora<sup>53</sup>. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili povezanost nekoliko široko ispitivanih faktora rizika (težine bolesti, trajanja bolesti, dopaminergičkih lekova, bihevioralnih poremećaja, kognitivnog oštećenja) sa prisustvom PPB.

#### **F. Korelacija između odabranih polimorfizama *COMT*, *DRD2*, *ANKKI* i *DAT* gena i pojave halucinacija i psihoza**

Imajući u vidu da poremećaj funkcionisanja dopaminergičkog sistema ima upliva u patogenezu psihijatrijskih poremećaja poput bolesti zavisnosti i shizofrenije, želeli smo da procenimo uticaj nekoliko odabranih polimorfizama gena koji su u vezi sa metabolizmom i transportom dopamina kao markera osetljivosti razvoja PPB. Naše istraživanje je pokazalo da su AA genotip rs6277 *DRD2* gena i GG genotip rs2734849 *ANKKI* gena bili češći kod pacijenata sa PPB u poređenju sa ispitanicima koji nisu imali PPB. Udruženost drugih

ispitivanih polimorfizama (rs4680 *COMT*, rs1076560 i rs2283265 *DRD2* i rs1800497 *ANKK1* gena) sa pojavom PPB nije utvrđena u ovoj studiji.

*ANKK1* i *DRD2* geni se nalaze blizu jedan drugom na hromozomu 11 i postoji neravnoteža vezanosti (engl. *linkage disequilibrium*, LD), odnosno, vezano nasleđivanje polimorfizama u haplotipskim ili LD blokovima između SNP-ova u oba gena<sup>276</sup>. Polimorfizmi gena odabrani za ovu studiju su važni za funkcionisanje D<sub>2</sub> receptora. A alel rs6277 *DRD2* gena je povezan sa smanjenim afinitetom D<sub>2</sub> receptora u strijatumu. Polimorfizmi rs1076560 i rs2283265 *DRD2* gena dovode do smanjene ekspresije D<sub>2S</sub> varijante receptora koja je uglavnom eksprimirana presinaptički i ima autoinhibitornu funkciju čime se sprečava prekomerni nivo vanćelijskog dopamina<sup>277</sup>. Polimorfizmi rs2734849 i rs1800497 se nalaze u kodirajućem regionu *ANKK1* gena i utiču na gustinu *DRD2* receptora promenom nivoa ekspresije NF-kB koji je neophodan faktor za transkripciju *DRD2*<sup>277,278</sup>. Dakle, ovi polimorfizmi menjaju gustinu i afinitet D<sub>2</sub> receptora, kao i nivo dopamina u sinaptičkoj pukotini, čime menjaju funkciju receptora i moguće doprinose razvoju PPB.

Koliko nam je poznato, do sada postoji samo jedna studija koja se bavila uticajem sličnih polimorfizma *DRD2* i *ANKK1* gena kao i naša studija u nastanku halucinacija. Ova studija je pokazala značajnu povezanost TaqIA polimorfizma i kasnih halucinacija (halucinacije koje su se razvile 5 godina nakon pojave prvih simptoma PB), ali ne i ranih halucinacija, što sugerise da je ovaj polimorfizam faktor rizika koji postaje klinički značajan sa dužim trajanjem bolesti<sup>180</sup>. Pored toga, VH u PB su bile povezane sa polimorfizmom Ser9Gli *DRD3* gena u jednoj studiji<sup>279</sup>.

U našoj studiji nije pokazana povezanost između rs4680 *COMT* gena i PPB. Ovakav nalaz je u skladu sa retrospektivnom studijom Camicioli i saradnika koja je uključila pacijente sa autopsijom dokazanom PB<sup>161</sup> i studijom Creese i saradnika koja je obuhvatila dementne pacijente sa PB<sup>280</sup>. Ovakvi rezultati sugerisu da dopamin verovatno ima ograničenu ulogu u patogenezi psihotičnih simptoma u PB u poređenju sa drugim neurotransmiterima.

DAT posreduje u brzom ponovnom preuzimanju dopamina u presinaptičke nervne završetke, uglavnom u strijatumu. Naša studija nije pokazala povezanost VNTR *DAT* gena i PPB. Retrospektivna studija u kojoj je učestvovalo 183 pacijenta sa PB je pokazala da se alel sa 9 ponavljanja javlja mnogo češće kod pacijenata sa psihozom ili diskinezijom<sup>177</sup>. Ovo otkriće može biti u skladu sa *in vitro* podacima koji sugerisu da je alel od 9 kopija *DAT* gena povezan sa povećanom ekspresijom *DAT* u poređenju sa alelom od 10 kopija i da može vremenom dovesti do povećanog oštećenja strijatalnih neurona zbog povećanog

presinaptičkog unosa dopamina. Studija preseka Schumacher-Schuh i saradnika nije pronašla značajniju povezanost VH sa polimorfizmom 3'VNTR<sup>281</sup>.

U zaključnoj interpretaciji, za sada nije moguće dati terapijske smernice za lečenje PB koje bi se bazirale na rezultatima farmakogenetskih istraživanja. Potrebne su longitudinalne studije na većim uzorcima kako bi se potvrdio klinički značaj rezultata do sada sprovedenih ispitivanja pre njihove implementacije u terapijske algoritme. Pored identifikovanja genetičkih polimorfizama koji su u vezi sa komplikacijama dugotrajne primene levodope, potrebni su dodatni naponi kako bi se rasvetlila njihova tačna funkcija, odnosno, odgovorilo da li je određeni polimorfizam od presudnog značaja za nastanak komplikacija ili se ponaša kao modifikator i utiče na razvoj komplikacija u kontekstu već prisutnog oboljenja, kao i u kojoj meri je ispoljena komplikacija posledica uticaja pojedinačnog, a u kojoj meri kombinacije više gena. Ukupan farmakološki efekat dopaminergičke terapije je najverovatnije determinisan uticajem više gena koji kodiraju proteine uključene u njihovu farmakokinetiku i farmakodinamiku, te je potrebno identifikovati sve genetičke polimorfizme od uticaja, i ispitati potencijalne gen-gen interakcije. Dodatno, ulogu genetičkih polimorfizama u odgovoru na lekove potrebno je tumačiti uzimajući u obzir i ostale poznate, kliničke i terapijske faktore rizika odgovorne za nastanak komplikacija dugotrajne primene levodope.

Iako za sada nije moguće dati terapijske algoritme bazirane na genetičkom profilu pacijenata sa PB, u kontekstu trenutnih saznanja, rezultati naše studije sugerišu da bi se kod osoba sa PB i AA genotipom *COMT* gena mogao očekivati razvoj diskinezija, dok su nosioci GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena i AA genotipa rs6277 *DRD2* gena vulnerabilni za nastanak psihotičnih simptoma. Dakle, na ovom stupnju znanja, farmakogenetika nam usmerava pažnju na one bolesnike koji su u povećanom riziku od pojave neželjenih efekata, odnosno, one kod kojih bi najverovatnije trebalo da se primene niže doze levodope ili drugi antiparkinsonski lekovi.

Namera nam je bila, pre svega, ispitivanje uticaja odabranih genetičkih polimorfizama, a potom i sveobuhvatna procena kliničkih, terapijskih i genetičkih faktora rizika u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope. Studije kao ova su važne, jer doprinose rasvetljavanju uloge genetičkih faktora u nastanku komplikacija dugotrajne primene levodope, čime se otvara put personalizovanom lečenju ovih pacijenata. Sa druge strane, prilikom interpretiranja naših podataka treba imati u vidu neke nedostatke ove studije. Dizajn

studije preseka je glavno ograničenje trenutne studije, jer onemogućava uzročno-posledično povezivanje određenih kliničkih varijabli (npr. bihevioralnih poremećaja) i komplikacija primenjene terapije. Dodatno, nije moguće odrediti tačnu prevalencu pojave motornih i nemotornih komplikacija, s obzirom na to da njihovo odsustvo u trenutku ispitivanja ne isključuje mogućnost da će se one u nekom narednom periodu ispoljiti. U tom smislu potrebna je potvrda dobijenih rezultata u nekoj budućoj longitudinalnoj studiji koja bi uključila veći broj pacijenata.

Heterogenost je zajednički imenitelj kada su u pitanju godine početka bolesti, kliničko ispoljavanje, odnosno, motorni i nemotorni fenotip, brzina napredovanja, terapijski režimi i odgovor na antiparkinsonu terapiju. Utvrđivanje genetske osnove individualnih varijacija u odgovoru na lekove bi nam omogućilo kontrolu bar jednog domena heterogenosti ovog oboljenja, odabirom optimalnog leka u adekvatnoj dozi shodno genetskom profilu bolesnika.

## VI. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Učestalost pojedinih motornih komplikacija dugotrajne primene levodope u grupi ispitanika je u skladu sa podacima iz literature i iznosi: motorne fluktuacije su bile prisutne kod 74,8% pacijenata, *wearing off* kod 73,5% pacijenta, iznenadni *off* 28,2% pacijenata, odloženi *on* 25,6%, odsustvo *on*-na 15,0% pacijenata. Diskinezije su bile prisutne kod 51,3% obolelih ispitanika.
2. Faktori rizika za nastanak diskinezija kod obolelih od PB bili su: ženski pol, mlađi uzrast na početku oboljenja, duže trajanje bolesti, više doze levodope i više ekvivalentne doze levodope.
3. Oboleli od PB kod kojih su se razvile diskinezije imali su teži stepen kliničkog ispoljavanja bolesti, veći stepen onesposobljenosti, češće prisustvo bihevioralnih poremećaja poput depresije i anksioznost, kao i veće opterećenje nemotornim manifestacijama PB u odnosu na obolele osobe bez diskinezija.
4. Nije postojala statistički značajna udruženost motornih fluktuacija i ispitivanih polimorfizama *COMT*, *DAT* (SL6A3), *DRD2* i *ANKKI* gena.
5. Polimorfizam rs4680 *COMT* gena je bio faktor rizika za nastanak diskinezija.
6. Nosioi AA genotipa rs4680 *COMT* gena su imali veću učestalost diskinezija u odnosu na nosioce AG i GG genotipa. Nosioi AA genotipa rs4680 *COMT* gena imali su 1,8 puta veći rizik od nastanka diskinezija.
7. Nije postojala udruženost ispitivanih polimorfizama *DRD2*, *ANKKI* i *DAT* gena i motornih komplikacija.
8. Nosioi GGAAA i AGGAA *ANKKI/DRD2* haplotipova imali su značajno veću učestalost motornih fluktuacija u odnosu na obolele osobe koji nisu bili nosioi ovih haplotipova.
9. Halucinacije su bile prisutne kod 41,9% obolelih. Formirane VH su bile najčešći psihotični simptom (38,9%), dok su slušne halucinacije bile prisutne kod 14,9% obolelih osoba. Deluzije je imalo 14% pacijenata, a minorne fenomene (halucinacije prisustva, halucinacije prolaza i iluzije) 24,7% obolelih od PB.
10. Faktori rizika za nastanak halucinacija kod obolelih od PB bili su: mlađi uzrast na početku bolesti, duže trajanje bolesti, viši stadijum i teži stepen bolesti, kognitivni deficit, primena viših doza levodope i viših ekvivalentnih doza levodope.



11. Oboleli od PB kod kojih se nisu razvile halucinacije češće su patili od depresije, anksioznosti i imali su veći stepen opterećenosti nemotornim simptomima PB u poređenju sa obolelim bez halucinacija.
12. Nosioци GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena su imali značajno veću učestalost halucinacija u odnosu na AA i AG nosioce. GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena je nosio 1,8 puta veći rizik od nastanka halucinacija u odnosu na AA i AG genotip.
13. Faktori rizika za nastanak PPB bili su: mlađi uzrast na početku PB, duže trajanje bolesti, više doze levodope i više ekvivalente doze levodope.
14. Oboleli od PB kod kojih je dijagnostikovano i prisustvo PPB imali su teži stepen kliničkog ispoljavanja bolesti, veći stepen onesposobljenosti, češće prisustvo depresije, anksioznosti i kognitivnog deficita u poređenju sa ispitanicima bez PPB. Primena antipsihotičnih lekova nije bila konfundirajući faktor u nastanku PPB.
15. Nosioци AA genotipa rs6277 *DRD2* gena imali su značajno veću učestalost PPB u odnosu na obolele nosioce GG i GA genotipa. AA genotip 6277 *DRD2* gena je nosio 2,3 puta veći rizik od nastanka PPB u odnosu na GG i GA genotip.
16. Nosioци GG genotipa rs2734849 *ANKK1* gena imali su značajno veću učestalost PPB u odnosu na nosioce AA i AG genotipa. GG genotip rs2734849 *ANKK1* gena nosio je 2,2 puta veći rizik od nastanka PPB u odnosu na AA i AG genotip.
17. Nezavisni faktori rizika za nastanak PPB bili su: LEDD $\geq$ 900 mg, depresija, anksioznost i GG genotip rs2734849 *ANKK1* gena.

## VII. LITERATURA

1. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1356-1364.
2. Statistics on Parkinson's. Parkinson's Disease Foundation website. [www.pdf.org/en/parkinson\\_statistics](http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics), 2016.
3. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1015-1022.
4. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2008;86:109-127.
5. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22:1047-1063.
6. Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D. Onset age of Parkinson disease. *Am J Med Genet.* 2002;111:459-60.
7. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2006;5:355-363.
8. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525-535.
9. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29:1615-1622.
10. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases. *Exp Neurol.* 2005;191:17-27.
11. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114:2283-2301.
12. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* 2003;110:517-536.
13. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RAI, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2005;21:2042-2051.
14. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896-912.
15. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after MPTP exposure. *Ann Neurol.* 1999;46:598-605.
16. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology.* 1997; 48:1583-1588.
17. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res.* 2001;86:122-127.
18. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8:297-309.
19. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;52:276-284.
20. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Navajas RF. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord.* 2004;19:614-621.
21. Janković J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-76.
22. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a008870.
23. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:63-6.

24. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V. et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J of Neurol.* 2010;17:626-30.
25. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*2016;139:318-324.
26. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:468-473.
27. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:721-725.
28. Chambers NE, Lanza K, Bishop C. Pedunculopontine Nucleus Degeneration Contributes to Both Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Front Pharmacol.* 2020;10:1494.
29. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011;10:734-744.
30. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003;10:391-398.
31. Pozzi NG, Canessa A, Palmisano C, Brumberg J, Steigerwald F, Reich MM, Minafra B, Pacchetti C, Pezzoli G, Volkmann J and Isaias IU. Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain.* 2019;142:2037-2050.
32. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen , Alves G. A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:254-8.
33. Zhang H, Yin X, Ouyang Z, Chen J, Zhou S, Zhang C, et al. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. *Medicine.* 2016;95:e4056.
34. Ehgoetz Martens KA, Lukasik EL, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Walton CC, Lewis SJG. Predicting the onset of freezing of gait: a longitudinal study. *Mov Disord.* 2018;33:128-135.
35. Ou R, Wei Q, Cao B, Song W, Hou Y, Liu H, et al. Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2018;8:e00931.
36. Banks SJ, Bayram E, Shan G, LaBelle DR, Bluett B. Non-motor predictors of freezing of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture* 2019;68:311-316.
37. Herman T, Shema S, Arie L, Giladi N, Hausdorff JM. Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: Findings from a 5-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:98-104.
38. Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:1639-40.
39. 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.
40. Rudzińska M, Bukowczan S, Stożek J, Zajdel K, Mirek E, Chwała W, et al. The incidence and risk factors of falls in Parkinson disease: prospective study. *Neurol Neurochir Pol.* 2013;47,5.
41. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease. Frequency, impact and identifying factors. *J Neurol.* 2005;252:1310-1315.
42. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise program to reduce risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:678-684.
43. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker W. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:721-725.
44. Matinolli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two year follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:193-200.
45. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:464-474.

46. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1641-1649.
47. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009;256:S293–S298.
48. Hou JG, Lai EC. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Int J Gerontol.* 2007;1:53-64.
49. Lopez FV, Eglit GML, Schiehser DM, Pirogovsky-Turk E, Litvan I, Lessig S, et al. Factor Analysis of the Apathy Scale in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6:379-386.
50. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2004;11:315-320.
51. Lyketsos CG. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9:111-124.
52. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007, 22:1061-1068.
53. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis, and management. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2017;7.
54. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23:484–500.
55. Direrich N, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2009;5:331-342.
56. Fenelon G, Soulas T, Zenasni F, de Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study 'based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25:763-766.
57. Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, Kitayama M, Nomura T, Yasui K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:35-40.
58. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:727-733.
59. Papaetropoulos S, Argyriou A, Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:1223-1228.
60. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease; *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492-496.
61. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733-745.
62. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2012; 20:123-132.
63. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology.* 2009;64:S81-S92.
64. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001;56:730-6.
65. Papapetropoulos S, Paschalis C, Athanassiadou A, Papadimitriou A, Ellul J, Polymeropoulos M, et al. Clinical phenotype in patients with  $\alpha$ -synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:662-665.
66. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18:8-13.
67. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2002;19:733-739.
68. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:75-86.
69. 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.

70. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:16-34.
71. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J. Neurol* 2006;253:VII/2–VII/6.
72. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deusch G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J of Neurol.* 2012;20:5-15.
73. Abdel-Salam OME. Drug therapy for Parkinson's disease: An update. *World J Pharmacol* 2015;4:117-14.
74. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* 1998;78:189-225.
75. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review Arias-Carrion et al. *Int. Arch. Med.* 2010;3:24.
76. Wise RA. Dopamine, learning, and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:483-494.
77. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija* 2005, izdavač: Data Status.
78. Pandey P, Mersha MD, Dhillon HS. A synergistic approach towards understanding the functional significance of dopamine receptor interactions. *J. Mol. Signal.* 2013;8:13.
79. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24:125-132.
80. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry.* 2006;60:141-151.
81. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways. *Am. J. Clin. Pathol.* 2016;186:478–488.
82. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment Guidelines. *Neurology.* 2001;56.
83. Goodman LS, Gilman A. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11 th Edition.
84. Sellbach A, Silburn P. Management of Parkinson's disease. *Australian Prescriber.* 2012;35:183-188.
85. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-Chronic Treatment with L-Dopa. *N Engl J Med.* 1969;280:337-345.
86. Kaye JA, Feldman RG. The role of L-dopa holiday in the long term management of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1986;9:1–13.
87. Barbato L, Stocchi F, Monge A, Vacca L, Ruggieri S, Nordera G, et al. The long-duration action of levodopa may be due to a post-synaptic effect. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20:394–401.
88. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005;20:S11-6.
89. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications- phenomenology. *Mov Disord.* 2008;23:S509-14.
90. Fahn S. Results of the ELLDOPA (earlier vs later levodopa) study. *Mov Disord.* 2002;17:13-14.
91. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinson's Disease.* 2016;1-18.
92. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord.* 2007;22:1379-1389.
93. Dragašević-Mišković N, Petrović I, Stanković I, Kostić V. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:219-230.
94. Thanvi BR. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J.* 2004;80:452-458.
95. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015;30:80–89.
96. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptorbinding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006;28:1065-78.

97. Brooks DJ. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:685-689.
98. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016;89:37-47.
99. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1248–1266.
100. Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014;28:1155–1184.
101. Kiss LE, Ferreira HS, Torrao L, Bonifacio MJ, Palma PN, Soares-da Silva P, et al. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *J Med Chem*. 2010; 53:3396–3411.
102. Stocchi F. Prevention and treatment of motor fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9:S73–S81.
103. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*. 1997;48:81-87.
104. Rajput H, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology*. 1997;49:1066-1071.
105. Poewe W, Deuschl G, Gordin A, Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a six-months randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:245–255.
106. Larsen JP, Worm-Peterson J, Sidén A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M. Long-term efficacy and safety of entacapone in Parkinsonian patients with motor fluctuations: a Nordic open study of 3 years duration (abs). *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7:S61.
107. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:154–165.
108. Lees A, Ferreira JJ, Costa R, Rocha JF, Oliveira C, Lopes N, et al. Efficacy and safety of opicapone, a new COMT-inhibitor, for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease patients: BIPARK-II study. *J. Neurol. Sci*. 2013;333, e116.
109. Nayak L, Henchcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:23-32.
110. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59:1937-1943.
111. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2009;361,1268-1278.
112. Fabbri M, Rosa MM, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5:481–496.
113. Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:609–618.
114. Perez-Lloret S, Rascol O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:245–258.
115. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: a review in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2017;31:169–176.
116. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;29:229–237.

- 117.Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:216-224.
- 118.Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazuet R, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2015;30:1343-1350.
- 119.Murata M, Hasegawa, K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2007;68:45-50.
- 120.Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R. Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci.* 2016;4:10-15.
- 121.Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM, Wojcieszek J, Mori A, Sussman NM, et al. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:16-20.
- 122.Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2008;23:2177-2185.
- 123.LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol.* 2008;63:295-302.
- 124.Mizuno Y, Kondo T. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1138-1141.
- 125.Pourcher E, Fernandez HH, Stacy M, Mori A, Ballerini R, Chaikinet P. Istradefylline for Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations: results of the KW-6002-US-018 study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:178-184.
- 126.Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikinet P, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70:2233-2240.
- 127.Chen W, Wang H, Wei H, Gu S, Wei H. Istradefylline, an adenosine A(2)A receptor antagonist, for patients with Parkinson's Disease: a meta-analysis. *Journal of the neurological sciences.* 2013;324:21-28.
- 128.Tao Y, Liang G. Efficacy of adenosine A2A receptor antagonist istradefylline as augmentation for Parkinson's disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Cell biochemistry and biophysics.*2015;71:57-62.
- 129.Oertel W, Eggert K, Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Trenkwalderet C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Mov Disord.* 2017;32:1701-1709.
- 130.Sharma VD, Lyons KE, Pahwa R. Amantadine extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:665-673.
- 131.Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Early (Uncomplicated) Parkinson's Disease. *European Handbook of Neurological Management.* 2010;217-236.
- 132.Radojević B, Dragašević-Mišković N, Milovanović A, Svetel M, Petrović I, Pešić M, et al. Adherence to Medication among Parkinson's Disease Patients Using the Adherence to Refills and Medications Scale. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:6741280.
- 133.Wang L, Xiong N, Huang J, Guo S, Liu L, Han C, et al. Protein restricted diets for ameliorating motor fuctuations in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:1663-4365.
- 134.Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997;37:23-27.
- 135.Mittur A, Gupta S, Modi NB. Pharmacokinetics of Rytary((R)), an extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:999-1014.
- 136.LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fuctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:1356-1365.

137. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, doubleblind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141–149.
138. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet.* 2004;363:1783-1793.
139. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:S42-80.
140. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931.
141. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757-763.
142. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2003;26:643-659.
143. Dashtipour K, Gupta F, Hauser RA, Karunapuzha CA, Morgan JC. Pimavanserin Treatment for Parkinson's Disease Psychosis in Clinical Practice. *Parkinsons Dis.* 2021:2603641.
144. Brookes, AJ. The essence of SNPs. *Gene.* 1999;234:177-186.
145. Wall J, Pritchard J. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet.* 2003;9:477-485.
146. Schumacher-Schuh AF, Rieder CRM, Hutz MH. Parkinson's Disease Pharmacogenetic: new findings and perspectives. *Pharmacogenomics.* 2014;15:1253-1271.
147. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem.* 1994;63:972-979.
148. Matsumoto M, Shannon Weickert C, Akil M, Lipska BK, Hyde M, Herman MM, et al. Catechol-O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience.* 2003; 116:127-137.
149. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995;34:4202-4210.
150. Corvol JC, Poewe W. Pharmacogenetics of Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Mov Disord Clin. Pract.* 2016;4:173-180.
151. Bialecka M, Kurzawski M, Klodowska-Duda G, Opala G, Eng-King T, Drozdziak M, et al. The association of functional catechol-O-methyltransferase haplotypes with risk of Parkinson's disease, levodopa treatment response, and complications. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18:815-821.
152. Contin M, Martinelli P, Mochi M, Riva R, Albani F, Baruzziet A. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and levodopa pharmacokinetic-pharmacodynamic pattern in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:734-739.
153. Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I, Syvanen AC, Rinne JO. Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2001;298:131–134.
154. Corvol JC, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, Bonnet AM, Fiévet MH, Agnès Bellangeret A, et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol.* 2011;69:111-118.
155. Lee MS, Kim HS, Cho EK, Lim JH, Rinne JO. COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58:564-567.
156. Kim JS, Kim JY, Kim JM, Kim JW, Chung SJ, Kim RN, et al. No correlation between COMT genotype and entacapone benefits in Parkinson's disease. *Neurology Asia.* 2011;16:211-216.



157. de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, Heutink P, van Hilten JJ. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:132-135.
158. Watanabe M, Harada S, Nakamura T, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Hayashi A, et al. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and wearing off and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neuropsychobiology.* 2003;48:190-193.
159. Hao H, Shao M, An J, Chen C, Feng X, Xie S, et al. Association of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B gene polymorphisms with motor complications in parkinson's disease in a Chinese population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1041-1045.
160. Wu H, Dong F, Wang Y, Xiao Q, Yang Q, Zhao J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: modulation of wearing-off susceptibility in a Chinese cohort of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1094-1096.
161. Camicioli R, Rajput A, Rajput M, Reece C, Payami H, Hao C, et al. Apolipoprotein E ε4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: Relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord.* 2005;20:989-994.
162. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2020;11.
163. Senogles SE, Heimert TL, Odife ER, Quasney MW. A region of the third intracellular loop of the short form of the D2 dopamine receptor dictates Gi coupling specificity. *Int J Biol Chem.* 2004;279:1601-1606.
164. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12(3):205-216.
165. Hirvonen MM, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol. Psychiatry.* 2004;9:1060-1061.
166. Hirvonen MM, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol. Psychiatry.* 2005;10:889.
167. Hirvonen MM, Lumme V, Hirvonen J, Pesonen U, Nägren K, Vahlberg T, et al. C957T polymorphism of the human dopamine D2 receptor gene predicts extrastriatal dopamine receptor availability in vivo. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2009;33:630-636.
168. Hirvonen MM, Laakso A, Nagren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of dopamine D2 receptor gene affects striatal DRD2 in vivo availability by changing the receptor affinity. *Synapse.* 2009;63:907-912.
169. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1999;4:290-296.
170. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:648-654.
171. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics.* 1997;7:479-484.
172. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvälahti EK, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1998;3:256-260.
173. Ritchie T, Noble EP. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochem Res.* 2003;28:73-82.

- 174.Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, Solin O, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal l-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:387-391.
- 175.Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Beuten J, Dupont RT, Inohara N, et al. Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *NPP*. 2009;34:319-330.
- 176.Lee JY, Cho J, Lee EK, Park SS, Jeon BS. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:73-79.
- 177.Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Roots I, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*. 2003;60:1750-1755.
- 178.Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CLM, Fagundes PTB, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1701-1710.
- 179.Wang J, Liu Z, Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*. 2001;56:1757-1759.
- 180.Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ, Forsyth J, Li T, Aitchison KJ, et al. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 2000;10:43-48.
- 181.Wang J, Zhao C, Chen B, Liu ZL. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and hallucinations in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2004;355:193-196.
- 182.Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:397-399.
- 183.Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Noor Abd Hamid MH, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015;15:59.
- 184.Risling I, Geller F, Bandmann O, Stiasny-Kolster K, Körner Y, Meindorfner C, et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks". *Mov Disord*. 2004;19:1279-1284.
- 185.Paus S, Seeger G, Brecht HM, Köster J, El-Faddagh M, Nöthenet MM, et al. Association study of dopamine D2, D3, D4 receptor and serotonin transporter gene polymorphisms with sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19:705-707.
- 186.Grünhage F, Schulze TG, Müller DJ, Lanczik M, Franzek E, Albus M, et al. Mutation screening of the dopamine transporter gene. *Mol. Psychiatry*. 2000;5:275-282.
- 187.Kurzawski M, Bialecka M, Drozdziak M, Pharmacogenetic considerations in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis Manag*. 2015;5:27-35.
- 188.Moreau C, Meguig S, Corvol JC, Labreuche J, Vasseur F, Duhamel A, et al. Polymorphism of the dopamine transporter type I gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain*. 2015;138:1271-1283.
- 189.Kaplan N, Vituri A, Korczyn AD, Cohen OS, Inzelberg R, Yahalom G, et al. Sequence variants in SLC6A3, DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 2014;53:183-188.
- 190.Contin M, Matinelli P, Mochi M, Albani F, Riva R, Scaglione C, et al. Dopamine Transporter Gene Polymorphism, SPECT Imaging, and Levodopa Response in Patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:111-115.
- 191.Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649-53.

192. Fahn S, Elton R.L. Unified Parkinson's disease rating scale. in: Fahn S, Marsden C.D, Calne D. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. McMillan Health Care Information, Florham Park. 1987:153-163.
193. Hoehn M.M, Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
194. Schwab RS, England AC Jr. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ DI, ed. *Third Symposium on Parkinson's Disease*. Edingurgh, Livingstone, 1969:152-157.
195. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
196. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
197. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
198. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed Non Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21:916-923.
199. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, U.S. Department of Health Education and Welfare, Washington, 1976;534-537.
200. Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, Kitayama M, Nomura T, Yasui K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008;117:35-40.
201. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nasion D, et al. A questionnaire-based (UM-PDQH) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2008;8:21.
202. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-2314.
203. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein KH, Liberman RP, Green MF, Shaner A, et al. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) expanded version (4.0) scales, anchor points and administration manual. *Int J Methods Psychiatr*. 1993;3:227-244.
204. Joobar R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S, Bloom D, Labelle A, et al. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J Psychiatr Res*. 2000;285-291.
205. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genetics*. 2009;5:e1000529.
206. Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:48-53.
207. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20:S11-6.
208. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2016;76:1093-1118.
209. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123:733-745.
210. Chen CH, Wei FC, Koong FJ, Hsiao KJ. Association of TaqI. A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1997;41:827-829.
211. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*. 1997;2:139-145.
212. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology*. 1999;53:1425.
213. Lenka A, Arumugham SS, Christopher R, Kumar Pa P. Genetic substrates of psychosis in patients with Parkinson's disease: A critical review. *J Neurol Sci*. 2016;364:33-41.
214. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology*. 2000;55:1358-63.
215. Ragonese P, D'amelio M, Savettieri G. Implications for Estrogens in Parkinson's Disease: An Epidemiological Approach. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:373-382.

- 216.Sawada H, Shimohama S. Neuroprotective effects of estradiol in mesencephalic dopaminergic neurons. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24:143-147.
- 217.Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002;249:138-145.
- 218.Marttila RJ, Rinne UK. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1977;56:159-169.
- 219.Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132:2947-2957.
- 220.Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology.* 2016;86:1400-1407.
- 221.Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology.* 1990;40:1222-1224.
- 222.Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:855-858.
- 223.Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16:448-458.
- 224.Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123:2297-2305.
- 225.Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Arch Neurol.* 2006;63:205-209.
- 226.Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov Disord.* 2010;25:1177-1182.
- 227.Kostić VS, Marinković J, Svetel M, Stefanova E, Przedborski S. The effect of stage of Parkinson's disease at the onset of levodopa therapy on development of motor complications. *Eur J Neurol.* 2002;9:9–14.
- 228.Rajput AH, Fenton ME, Birdi S, Macaulay R, George D, Rozdilsky B, et al. Clinical-Pathological study of levodopa complications. *Mov Disord.* 2002;17:289–296.
- 229.Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014;137:2731–2742.
- 230.Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham A-M, Marsden CD. Mood swings associated with the “on-off” phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med.* 1987;17:899-904.
- 231.Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, KA L, et al. The ups and downs of Parkinson's disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol.* 2004;17:201-7.
- 232.Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and “on-off” phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990;5:148-51.
- 233.Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:312-315.
- 234.Pechevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol.* 2005;12:956-963.
- 235.Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D. “Panic attacks” in Parkinson's disease: a long-term complication of levodopatherapy. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:14-18.
- 236.Eriksson T, Magnusson T, Carlsson A, Linde A, Granerus A. “On-Off” phenomenon in Parkinson's disease: correlation to the concentration of dopa in plasma. *J Neural Transm.* 1984;59:229-240.
- 237.Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:1084-1088.

238. Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, Mink JW, Perlmutter JS, Black KJ. Clinical Features and Comorbidity of Mood Fluctuations in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:438-442.
239. Postma JU, Van Tilburg W. Visual Hallucinations and Delirium During Treatment with Amantadine (Symmetrel). *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:212-215.
240. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura TA, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord.* 1994;9:390-394.
241. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4:605-610.
242. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord.* 2005;20:130-40.
243. Gupta M, Singh G, Khwaja GA, Mehndiratta MM. Hallucinations in Parkinson's Disease - A Study of Forty Three Patients. *JAPI.* 2004; 52:703-706.
244. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996;53:1265-1268.
245. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;63:434-440.
246. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999;56:595-601.
247. Nausieda PA, Weiner W, Kaplan L, Weber S, Klawans H. Sleep disruption and psychosis in chronic levodopa therapy. *Clin Neuropharmacol.* 1982;5:183-194.
248. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14:117-121.
249. Moskowitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa induced psychosis; a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978;135:669-675.
250. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: Ten-year prospective longitudinal study. *Neurology.* 2010. 75:1773-1779.
251. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marinet J, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord.* 2016;31:45-52.
252. Lenka A, Pagonabarraga J, Pal PK, Bejr-Kasem H, Kulisvesky J. Minor hallucinations in Parkinson disease. *Neurology.* 2019;93:259-266.
253. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. The Malignant Course of "Benign Hallucinations" in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2006;63:713.
254. Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci.* 1991;640:197-202.
255. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995;28:240-258.
256. Nausieda PA, Tanner CM, Klawans HL. Serotonergically active agents in levodopa-induced psychiatric toxicity reactions. *Adv Neurol.* 1983;37:23-32.
257. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology.* 1992;42:887-890.
258. Büttner T, Kuhn W, Patzold T, Przuntek H. L-dopa improves colour vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1994;7:13-19.
259. Rodnitzky RL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5:102-106.
260. Santhouse AM, Howard RJ, Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain.* 2000;123:2055-2064.

261. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:533-535.
262. Marsh L. Psychosis in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;3:181-189.
263. Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, Stebbins GT, Ling ZD, Nora MV, et al. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology*. 1998;50:515–517.
264. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: positive impact on long-term worsening. *Mov Disord*. 2008;23,1541-1545.
265. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J*. 1984;289:1101–1103.
266. Dotchin CL, Jusabani A, Walker RW. Non-motor symptoms in a prevalent population with Parkinson's disease in Tanzania. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:457–460.
267. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:2078–82.
268. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012; 27:858–863.
269. Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2013; 230:463–476.
270. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin–dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr* 2016;21:355–359.
271. Sadzot B, Baraban M, Glennon RA, Lyon RA, Leonhardt S, Jan CR, et al. Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT<sub>2</sub> receptors: implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology*. 1989; 98:495–499.
272. Barret MJ. Risk factors for Psychosis in Parkinson's Disease. *US Neurology*. 2017;13:78-81
273. Varren N, O'Gorman C, Hume Z, Kisely S, Siskindet D. Delusions in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Published Cases. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:310-316.
274. Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, Land JO, Wood-Siverio C, Zanders L, et al. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2014;347:316–321.
275. Factor SA, McDonald M, Goldstein FC. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis. *Eur Neurol*. 2017;24:1244–1255.
276. Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R, et al. Polymorphisms in human dopamine D<sub>2</sub> receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:20552-20557.
277. Drożdżik M, Bialecka M, Kurzawski. Pharmacogenetics of Parkinson's Disease-Through Mechanisms of Drug Action. *Current Genomics*. 2013;14:568-577.
278. Gluskin BS, Mickey BJ. Genetic variation and dopamine D<sub>2</sub> receptor availability: A systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e747.
279. Goetz CG, Burke PF, Leurgans S, Berry-Kravis E, Blasucci LM, Raman R, et al. Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study. *Arch Neurol*. 2001;58:209-213.
280. Creese B, Ballard C, Aarsland D, Londos E, Sharp S, Jones E. No association of COMT val158met polymorphism and psychotic symptoms in Lewy body dementias. *Neurosci Lett*. 2012; 531:1–4.
281. Schumacher-Schuh AF, Francisconi C, Altmann V, Monte TL, Callegari SM, Rieder CR et al., Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;1–8.

## VIII. LISTA SKRAĆENICA

5 HT=5-hidroksi triptamin  
AADC=aromatična aminokiselinska dekarboksilaza  
AB= Alchajmerova bolest  
ADHD=poremećaja pažnje s hiperaktivnošću  
AMP=adenozin monofosfat  
*ANKK1 gen=Ankyrin repeats and kinase domain containing 1 gen*  
AUC=*Area Under the Curve*  
BG=bazalne ganglije  
BKP=blagi kognitivni poremećaj  
CNS=centralni nervni sistema  
COMT=katehol-O-metil transferaza  
CT=kompjuterizovana tomografija  
DA=dopaminski agonisti  
DAT=dopaminski transporter  
DBS =*deep brain stimulation*, duboka moždana stimulacija  
DDC=dopa dekarboksilaza  
DLT=demencija Lewijevih tela  
DNK=dezoksiribonukleinska kiselina  
DOPAC=dihidroksifenil sirćetna kiselina  
DRD2=dopaminski D<sub>2</sub> receptor  
EEG=elektroencefalografija  
EMG=elektromiografija  
ENG=elektroneurografija  
GABA=gama-aminobuterna kiselina  
GDP=guanozin-difosfat  
GPCR=receptor koji je vezan za G protein  
GPi=globus pallidus pars interna  
GTP=guanozin trifosfat  
HDRS=*Hamilton Depression Rating Scale*, Hamiltonova skala za procenu depresivnosti  
HE=hematoencefalna barijera  
HVA=homovalinska kiselina  
HY=Hoehn and Yahr skala  
LD=*linkage disequilibrium*  
Levodopa=L-dihidroksifenilalanin  
LID=levodopom indukovane diskinezije  
LT=Lewy-jeva tela  
MAO=monoamino oksidaza  
MMSE=*Mini Mental State Examination test*, Male skale za procenu mentalnog statusa  
MPTP=1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin  
MR=magnetna rezonanca  
MSA=multipla sistemska atrofija  
NINDS/NIMH=*National Institute of Neurological Disorders and Stroke/National Institutes of Mental Health*  
NMDA=N-metil D-aspartat

NMSQuest=*Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease*, Upitnik za nemotorne simptome u PB

PB=Parkinsonova bolest

PCR=*Polymerase Chain Reaction*

PDP=prekomerna dnevna pospanost

PET=pozitronska emisiona tomografija

PFC=prefrontalni korteks

PPB=psihoza u Parkinsonovoj bolesti

PPN=nc. tegmenti pedunculopontinus

PSP=progresivna supranuklearna paraliza

QSBB=Queen Square Brain Bank

RBD=poremećaj ponašanja u REM spavanju

REM=*Rapid Eye Movement*, faza brzog pokretanja očnih jabučica

RNK=ribonukleinska kiselina

SLC6A3=*Solute Carrier Family 6, member 3*

SNc=pars compacta substantiae nigre

SNP=*single nucleotide polymorphism*, polimorfizam pojedinačnog nukleotida

SPECT=*single photon emission computed tomography*

SSRI=selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

STN=nc.subthalamicus

TH=tirozin-hidroksilaza

TKS=transkranijumska parenhimska ehosonografija

UPDRS=*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti

UPS=ubikvitinsko-proteazomni sistem

VH=vizuelne halucinacije

VMAT=vezikularni monoaminski transporter

VNTR=*variable number of tandem repeats*, varijabilni broj tandemskih ponovaka



## PRILOZI

Upitnici i skale koji su korišćeni u ovom istraživanju:

1. Originalni upitnik za prikupljanje osnovnih demografskih i kliničkih podataka pacijenata sa PB
2. Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UPDRS)
3. Hoehn i Yahr skala (engl. *Hoehn and Yahr scale*; HY)
4. Skala dnevnih aktivnost (engl. *Schwab and England Activities of Daily Living*; S&E, ADL)
5. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (engl. *Hamilton Depression Rating Scale*; HDRS)
6. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*; HARS)
7. Mala skala za procenu mentalnog statusa (engl. *Mini Mental State Examination*; MMSE)
8. Upitnik za nemotorne simptome u PB (engl. *Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease*; NMSQuest)
9. Skala za procenu halucinacija Univerziteta Tottori (engl. *Tottori University Hallucination Rating Scale*; TUHARS)
10. Upitnik za procenu halucinacija u PB Univerziteta u Majamiju (engl. *The University of Miami Parkinson's disease Hallucinations Questionnaire*; UM-PDHQ)
11. Neuropsihijatrijski upitnik (engl. *Neuropsychiatric inventory*; NPI)
12. Kratka skala psihijatrijske procene (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale*; BPRS)
13. Skala za abnormalne nevoljne pokrete (engl. *Abnormal Involuntary Movement Scale*; AIMS)

**PRILOG 1. ORIGINALNI UPITNIK ZA PRIKUPLJANJE OSNOVNIH  
DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH PODATAKA PACIJENATA SA PB**

**Demografski podaci**

Ime i prezime _____	Datum testiranja _____
Adresa _____	Datum rođenja _____
Telefon _____	Levoruk/desnoruk _____
Pol:    M                      Ž	Godine obrazovanja _____
Zanimanje _____	

**Početak bolesti**

Starost na početku bolesti _____	Trajanje bolesti _____
Asimetričan početak DA        NE	Strana na kojoj je počela PB    D        L
Prvi simptomi:            1. Na ruci        2. Na nozi	3. Na ruci I nozi
Inicijalni simptomi I znaci    1. Tremor	2. Sporost
	3. Ukočenost
	4. Odsustvo sinkinetskih pokreta
	5. Bol
	6. Izmenjen rukopis
	7. Otežan hod
	8. _____

**Terapija**

Th započeta nakon prvih simptoma (meseci) _____	Trajanje terapije (meseci) _____
Inicijalna terapija _____	
Levodopa uvedena _____	
Inicijalni odgovor na levodopu	1. Odličan        2. Dobar/umeren        3. Slab/nikakav
Aktuelna Th (aktuelne doze) _____	
Levodopa _____	
Pramipeksol _____	
Ropinirol _____	
Bromokriptin _____	
COMT inhibitor _____	
MAO-B inhibitor _____	
Klozapin _____	
Antidepresiv _____	
Ostalo _____	
Aktuelni odgovor na levodopu	1. Odličan        2. Dobar/umeren        3. Slab/nikakav
LEDD (trenutno) _____	

## Aktuelna simptomatologija

### Motorni fenotip

Tremor-dominatni

Akinetsko-rigidni

PIGD

Neodređen

## Komplikacije

### Motorne komplikacije

#### Diskinezije

NE

DA

Vrsta: Horea      Distonija      Balizam      Mioklonus      Drugo

Tip: *Peak-of-dose*      End-of-dose (i jutarnja distonija)      Bifazične      Square

Latenca (u mesecima):

Od prvih simptoma \_\_\_\_\_; Od započinjanja terapije \_\_\_\_\_

Onesposobljenost:      Nema      Blaga      Umerena      Teška

#### Fluktuacije

Tip: *Wearing-off*      *Iznenadni off*      *Odloženi on*      *Odsustvo on*

Latenca (u mesecima):

Od prvih simptoma \_\_\_\_\_; Od započinjanja terapije \_\_\_\_\_

### Psihijatrijske komplikacije

Halucinacije      NE      Aktuelo      Ranije

Pri kom leku \_\_\_\_\_

Latenca (u mesecima):

Od prvih simptoma \_\_\_\_\_; Od započinjanja terapije \_\_\_\_\_

Sumanutosti \_\_\_\_\_

### Druge komplikacije

Freezing      NE      DA

*Off freezing*      *On freezing*

Latenca (u mesecima):

Od prvih simptoma \_\_\_\_\_; Od započinjanja terapije \_\_\_\_\_

Padovi vezani za *freezing*      NE      DA

Padovi (nevezani za *freezing*)      NE      DA

## **PRILOG 2. UNIFIKOVANA SKALA ZA PROCENU PARKINSONOVE BOLESTI**

**(UPDRS -*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)**

### **I. Kognitivni status, ponašanje i raspoloženje**

#### **1. Intelektualni poremećaj**

- 0 Nema.
- 1 Blag. Stalna zaboravnost sa delimičnim prisećanjem događaja i bez drugih problema.
- 2 Umeren gubitak pamćenja, sa dezorijentacijom i umerenim teškoćama u rešavanju složenih problema. Blag, ali nesumnjiv poremećaj funkcionisanja kod kuće sa potrebom za povremenim podsticanjem.
- 3 Težak gubitak pamćenja sa dezorijentacijom u vremenu i, često, u prostoru. Ozbiljne teškoće u rešavanju problema.
- 4 Težak gubitak pamćenja sa orijentacijom koja je očuvana samo prema ličnostima. Nesposoban za promišljanje i rešavanje problema. Zahteva mnogo pomoći u ličnoj nezi. Uopšte ne može ostati sam.

#### **2. Poremećaj mišljenja**

- 0 Nema.
- 1 Živi snovi.
- 2 „Benigne“ halucinacije sa očuvanim sudom realnosti.
- 3 Povremene do česte halucinacije ili sumanute ideje, bez uvida, koje mogu da remete dnevne aktivnosti.
- 4 Stalne halucinacije, sumanute ideje ili floridna psihoza. Nije u stanju da se stara o sebi.

#### **3. Depresija**

- 0 Ne postoji.
- 1 Periodi tuge ili osećanja krivice koji su duži nego normalno, ali nikada ne traju danima ili nedeljama.
- 2 Stalna depresija (jedna nedelja ili preko).
- 3 Stalna depresija sa vegetativnim simptomima (nesanica, anoreksija, gubitak telesne težine, gubitak interesa).
- 4 Stalna depresija sa vegetativnim simptomima i suicidalnim idejama ili namerama.

#### **4. Motivacija/ inicijativa**

- 0 Normalna.
- 1 Manje samouveren nego obično; izraženija pasivnost.
- 2 Gubitak inicijative ili gubitak interesovanja u odabranim, nerutinskim aktivnostima.
- 3 Gubitak inicijative ili gubitak interesovanja u svakodnevnim, rutinskim aktivnostima.
- 4 Povlačenje, potpuni gubitak motivacije.

## **II. Svakodnevne aktivnosti (odrediti u *on* stanju)**

### **5. Govor**

- 0 Normalan.
- 1 Blago zahvaćen, razumljiv.
- 2 Umereno zahvaćen, ponekad je neophodno ponavljanje.
- 3 Teško zahvaćen. Veoma često neophodno ponavljanje.
- 4 Nerazumljiv.

### **6. Salivacija**

- 0 Normalan.
- 1 Blag, ali nesumnjiv višak. Noćno curenje pljuvačke.
- 2 Umereni višak pljuvačke, 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 Unekoliko usporeno, ali pomoć nije potrebna.
- 2 Povremena pomoć u zakopčavanju, uvlačenju 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 Bespomoćan.

## **13. Padovi (nevezani za *freezing*)**

- 0 Nema.
- 1 Retki padovi.
- 2 Povremeni padovi; manje od jednom dnevno.
- 3 Padovi u proseku jednom dnevno.
- 4 Padovi češće nego jednom dnevno.

## **14. Motorni blokovi tokom hoda**

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

## **15. Hod**

- 0 Normalan.
- 1 Blage teškoće, mogu da izostanu pokreti mahanja rukama 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 retko prisutan, ne smeta bolesniku.
- 2 Umeren, smeta bolesniku.
- 3 Težak, ometa mnoge aktivnosti.
- 4 Izražen, ometa većinu aktivnosti.

### **17. Senzorne 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. Skala za ispitivanje motornih funkcija kod obolelih od Parkinsonove bolesti**

### **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 „igrača pokera“.
- 2 Blago, ali nesumnjivo smanjenje izražajnosti lica.
- 3 Umerena hipomimija; deo vremena provodi poluotvorenih usta.
- 4 Maskoliko ili okamenjeno lice; usne razdvojene 0,6cm ili više.

### **20. Tremor u miru (procena se vrši za (a) lice, usne i bradu (b) desnu ruku, (c) levu ruku, (d) desnu nogu, (e) levu nogu)**

- 0 Odsutan.
- 1 Blag i samo retko prisutan.
- 2 Male amplitude, ali stalno. Ili umerene amplitude, ali samo povremeno prisutan.
- 3 Umerene amplitude i prisutan najveći deo vremena.
- 4 Izražene amplitude i prisutan najveći deo vremena.

### **21. Akcioni/posturalni tremor (procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)**

- 0 Odsutan.
- 1 Blag; prisutan tokom pokreta.
- 2 Umerene amplitude, prisutan tokom pokreta.
- 3 Umerene amplitude, prisutan tokom pokreta, kao i održavanja položaja.
- 4 Izražene amplitude, ometa hranjenje.

### **22. Rigiditet (procena sa vrši za (a) vrat, (b) desnu ruku, (c) levu ruku, (d) desnu nogu, (e) levu nogu)**

- 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 (procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)**

- 0 Normalno ( $\geq 15/5$  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 (procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)**

- 0 Normalni.
- 1 Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude.
- 2 Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje u pokretima.
- 3 Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji u pokretima.
- 4 Jedva može da izvrši zadatak.

**25. Naizmenični pokreti ruku (procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)**

- 0 Normalni.
- 1 Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude.
- 2 Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje u pokretima.
- 3 Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili zastoji u pokretima.
- 4 Jedva da može da izvrši zadatak.

**26. Pokretljivost stopala (procena sa vrši za (a) desnu nogu, (b) levu nogu)**

- 0 Normalna.
- 1 Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude.
- 2 Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Može imati zastoje u pokretima.
- 3 Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji u započetim pokretima.
- 4 Jedva može da izvrši zadatak.

**27. Ustajanje iz stolice (bolesnik pokušava da ustane iz stolice sa uspravnim naslonom i sa rukama prekrštenim na grudima)**

- 0 Normalno.
- 1 Sporo, ili više od jednog pokušaja.
- 2 Odguruje se od naslona stolice.
- 3 Ima tendenciju pada unazad i pokušava više puta, ali ustaje bez pomoći.
- 4 Ne može da ustane bez tuđe pomoći.

**28. Položaj tela**

- 0 Normalno uspravan.
- 1 Nije u potpunosti uspravan, savijenog položaja trupa; može biti normalan za starije osobe.



- 2 Umereno savijenog položaja trupa, definitivno abnormalan; lako se naginje na jednu stranu.
- 3 Izrazito savijenog položaja trupa sa kifozom; umereno se naginje na jednu stranu.
- 4 Upadljiva fleksija sa ekstremno abnormalnim položajem tela.

#### **29. Hod**

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

#### **30. Posturalna stabilnost (odgovor na naglo pomeranje unazad povlačenjem ramena dok bolesnik stoji u uspravnom položaju sa otvorenim očima i lako razmaknutih stopala)**

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

#### **31. Bradikinezija i hipokinezija tela**

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

### **IV. Komplikacije terapije**

#### **32. Diskinezije trajanje (u kom procentu budnog stanja su prisutni nevoljni pokreti?)**

- 0 Nema.
- 1 do 25% dana.
- 2 25-50% dana.
- 3 50-75% dana.
- 4 75-100% dana.

#### **33. U kojoj meri su nevoljni pokreti onesposobljavajući?**

- 0 Nisu onesposobljavajući.
- 1 Blago onesposobljavajući.
- 2 Umereno onesposobljavajući.
- 3 Teško onesposobljavajući.
- 4 Potpuna onesposobljenost.

**34. U kojoj meri su nevoljni pokreti bolni?**

- 0 Nema bolnih diskinezija.
- 1 Blage.
- 2 Umerene.
- 3 Teške.
- 4 Izraženo bolne.

**35. Postojanje rane jutarnje diskinezije**

- 0 Ne
- 1 Da

**36. Da li su neki od *off* perioda predvidljivi u odnosu na vreme kada se lekovi uzimaju?**

- 0 Ne
- 1 Da

**37. Da li su neki od *off* perioda nepredvidljivi u odnosu na vreme kada se lekovi uzimaju?**

- 0 Ne
- 1 Da

**38. Da li se neki od *off* perioda razvijaju naglo, tj. unutar nekoliko sekundi?**

- 0 Ne
- 1 Da

**39. U kom procentu budnog dela dana je bolesnik u *off* fazi?**

- 0 Nema *off* faza.
- 1 do 25% dana.
- 2 25-50%.
- 3 50-75%.
- 4 75-100%.

**40. Da li bolesnik ima anoreksiju, mučninu, povraćanje?**

- 0 Ne
- 1 Da

**41. Da li bolesnik ima poremećaj spavanja: nesanicu ili hipersomniju?**

- 0 Ne
- 1 Da

**42. Da li bolesnik ima simptomatsku ortostatsku hipotenziju?**

- 0 Ne
- 1 Da

### **PRILOG 3. HOEHN I YAHR SKALA**

**(HY - *Hoehn and Yahr scale*)**

- 0** - Nema znakova bolesti
- 1** - Unilateralna bolest
- 1,5**- Unilateralna bolest uz aksijalnu zahvaćenost
- 2** - Obostrana 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 nezavistan
- 4** - Teška onesposobljenost
- 5** - Vežan za pokretna kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže.

### **PRILOG 4. SKALA DNEVNIH AKTIVNOSTI PO SCHWABEU I ENGLANDU**

**(S&E, ADL - *Schwab and England Activities of Daily Living*)**

**100%** = Potpuna nezavisnost bolesnika. U stanju da uradi sve zadatke bez sporosti, teškoće ili oštećenja. Uglavnom normalan. Nesvesni ikakvih problema.

**90%** = Potpuna nezavisnost. U stanju sa uradi sve zadatke sa određenim stepenom sporosti, teškoće i oštećenja, ali dvostruko duže vreme za obavljanje aktivnosti. Počinje da bude svestan težine.

**80%** = Potpuno nezavistan u većini zadataka, ali dvostruko duže vreme za obavljanje aktivnosti. Svestan težine i sporosti.

**70%** = Nije upotpunosti nezavistan. Više poteškoća sa nekim zadacima. Tri do četiri puta više vremena u nekim aktivnostima. Mora provesti veliki deo dana u zadacima.

**60%** = Izvesna zavisnost od drugih osoba. Može da uradi većinu aktivnosti, ali izuzetno sporo, sa mnogo napora uz greške. Neki poslovi nemogući.

**50%** = Zavistan u većoj meri od drugih osoba. Pomoć je potrebna u polovini zadataka. Teškoće sa svime.

**40%** = Vrlo zavistan. Samo neke zadatke može da izvršava bez pomoći.

**30%** = Uz trud, tu i tamo radi neke zadatke samostalno ili započne sam. Potrebna mu je značajna pomoć.

**20%** = Ništa nije u stanju da izvršava sam. Pruža malu pomoć u nekim zadacima. Teška invalidnost.

**10%** = Upotpunosti zavisni, bespomoćni.

**0%** = Poremećaj vegetativnih funkcija tipa gutanja, kontrole sfinktera i vežanost bolesnika za krevet.

## **PRILOG 5. HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI**

**(HDRS; *Hamilton Depression Rating Scale*)**

### **1. DEPRIMIRANOST-** tuga, beznade, bespomoćnost, bezvrednost

0= Nema znakova

1= Ova osećanja navodi samo pri ispitivanju

2= Spontano iskazuje ova osećanja

3= Osećanje ispoljava bez reči- izrazom lica, stavom tela, glasom, težnjom za plakanjem

4= Verbalnom i neverbalnom komunikacijom pacijent navodi gotovo isključivo ova osećanja

### **2. OSEĆANJE KRIVICE-** samooptuživanje, ideje krivice i/ili kazne, sumanutost krivice, optužujući i potkazujući glasovi (halucinacije)

0= Nema

1= Samooptuživanje, misli da razočarava ljude

2= Misli o krivici, razmišlja o greškama i gresima iz prošlosti

3= Veruje da je bolest kazna, deluzija krivice

4= Čuje optužujuće ili preteće glasove i/ili doživljava zastrašujuće vizuelne halucinacije

### **3. SUICID-** doživljaj bezvrednosti života, suicidalne ideje ili pokušaji

0= Nema ideja o samopovređivanju

1= Oseća da život nije vredan življenja

2= Želi da je mrtav ili misli o svojoj smrti izazvanoj vlastitom rukom

3= Česte su suicidalne misli i postupci

4= Pokušaj samoubistva (svaki ozbiljan pokušaj oceniti sa 4)

### **4. RANA INSOMNIJA-** teškoće usnivanja

0= Uspavljivanje bez teškoća

1= Žali se da ponekad ne može da zaspi duže od pola sata

2= Iz noći u noć ima problema pri uspavljivanju

### **5. INSOMNIJA TOKOM NOĆI-** isprpljujuće spavanje, poremećen san, buđenje tokom noći

0= Nema teškoća

1= Žali se na nemir i smetnje tokom noći

2= Budi se tokom noći (svako ustajanje oceniti sa 2, izuzev usled fizioloških potreba)

### **6. KASNA INSOMNIJA-** rano buđenje

0= Nema teškoća

1= Budi se rano ujutru, ali nastavlja da spava

2= Ako ustane ne može ponovo da zaspi

### **7. RAD I AKTIVNOST-** osećanje nesposobnosti, zamora ili slabosti. Gubitak interesovanja.

0= Bez teškoća

1= Misli i osećanje nesposobnosti, umora ili malaksalosti odnose se na aktivnost, rad ili hobi

2= Gubitak interesovanja za aktivnosti, hobi ili rad, bilo da o tome pacijent saopštava ili da se to manifestuje nedoumicom, neodlučnošću ili oklevanjem (smatra da treba sebe da natera da radi ili da se bavi drugim aktivnostima)

3= Vreme stvarno utrošeno za aktivnosti je skraćeno ili je produktivnost smanjena; u bolnici sa 3 oceniti vreme kraće od tri sata dnevno posvećeno aktivnosti (radu ili hobiju), osim u lakšim poslovima

4= Nesposobnost da obavlja aktivnosti zbog sadašnje bolesti; u bolnici sa 4 oceniti neangažovanje u aktivnostima, osim u lakšim poslovima na odeljenju ili ako ni njih ne obavlja bez tuđe pomoći.

**8. RETARDACIJA-** usporenost mišljenja i govora, poremećaj koncentracije, snižena motorna aktivnost

0= Normalno govori i razmišlja

1= Blaga usporenost misli i govora

2= Očigledna usporenost pri razgovoru

3= Razgovor otežan

4= Potpuni stupor

**9. AGITACIJA-** „zanima“ se rukama, krši ruke, lomi nokte

0= Nema teškoća

1= Vrpoljenje tokom razgovora

2= „Igra“ se sa kosom, rukama

3= Ne može mirno da sedi, šeta po prostoriji

4= Krši ruke, grize nokte, čupka kosu, gricka usne

**10. PSIHIČKA ANKSIOZNOST-** napetost, iritabilnost, zabrinutost. Uplašeno iščekivanje i strahovi

0= Nema teškoća

1= Subjektivno- napetost i razdražljivost

2= Zabrinutost zbog beznačajnih stvari

3= Zastrašenost izražena u govoru ili vidljiva na licu

4= Ispoljava strahove (bez pitanja)

**11. SOMATSKA ANKSIOZNOST-** fiziološki korelati kao: gastrointestinalni, kardiovaskularni, respiratorni, urinarni, znojenje

0= Ne žali se

1= Blaga

2= Umereno

3= Teška

4= Onesposobljavajući

**12. SOMATSKI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI-** gubitak apetita

0= Ne žali se

1= Gubitak apetita, mada jede bez podsticanja; oseća težinu u stomaku

2= Teško jede bez podsticanja; traži laksanse ili su mu potrebni laksansi ili lekovi za druge gastrointestinalne simptome

**13. OPŠTI SOMATSKI SIMPTOMI-** osećaj težine, bolovi, gubitak energije, laka zamorljivost

0= Nema simptoma

1= Osećaj težine u udovima, leđima ili glavi; bolovi u leđima, glavobolja, bolovi u mišićima; gubitak energije i zamaranje

2= Svaki jasno izražen simptom oceniti sa 2

**14. GENITALNI SIMPTOMI-** gubitak libida, poremećaji menstrualnog ciklusa

0= Ne žali se

1= Blagi

2= Teški

**15. HIPOHONDRIJA-** preokupacija zdravljem, zahtevi za pomoć, hipohondrične sumanutosti

0= Ne žali se

1= Pažljivo prati svoje telesno stanje; zaokupljen je fizičkim pojavama

2= Preokupiranost zdravljem

3= Često se žali na smetnje, traži pomoć

4= Hipohondrične samoobmane

**16. GUBITAK TELESNE MASE** (per anamnesis)

0= Nema gubitka telesne mase

1= Verovatan gubitak telesne mase zbog sadašnje bolesti

2= Neosporan gubitak telesne mase (prema izjavi pacijenta)

**17. SPOSOBNOST UVIĐANJA-** prihvata da je depresivan i bolestan, poriče da je depresivan

0= Svestan da je depresivan i bolestan

1= Prihvata da je bolestan, ali uzroke pripisuje premoru, hrani, klimi, virusima, potrebi za odmorom itd.

2= Poriče da je bolestan

**18. DNEVNA VARIJACIJA RASPOLOŽENJA-** simptomi najizraženiji ujutru i uveče

0= Nema

1= Neke indikacije o dnevnim varijacijama

2= Jasno lošije ujutru, uveče ili popodne nego u neko drugo doba dana

**19. DEPERSONALIZACIJA I DEREALIZACIJA-** osećanje nestvarnosti, nihilističke ideje

0= Nema

1= Nejasno osećanje sopstvene promene

2= Jasno i stalno osećanje nestvarnosti

**20. PARANOIDNOST-** sumnjičavost, ideje odnosa, sumanutost proganjanja

0= Nema

1= Samosvesnost; nedostatak poverenja u druge, neodređene ideje uticaja, tendencija za optuživanjem drugih ljudi da mu smeju, radnje protiv njega u običnim sitnicama, itd. Reaguje na razumevanje

2= Paranoidni stav, ideje odnosa i/ili proganjanja, neodređene i nesistematizovane sumanutosti ili misli da mu drugi žele zlo

3= Aktivne i afektivno ispunjene paranoidne sumanutosti, donekle sistematizovano sumanuto raspoloženje. Ubeđen da mu drugi žele zlo.

4= Floridan; aktivno elaboriran, paranoidno sumanut sistem, intenzivno sumanuto raspoloženje, halucinacije.

## 21. OPSESIVNO KOMPULZIVNI SIMPTOMI

0= Nema

1= Nesigurni ili retki, nema značajne anksioznosti

2= Jasno prisutni i izražavaju anksioznost

## PRILOG 6. HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU ANKSIOZNOSTI

(HARS - *Hamilton Anxiety Rating Scale*)

	Ne postoji 0	Slabo 1	Umereno 2	Izraženo 3	Onesposobljenost 4
1. Anksiozno raspoloženje					
2. Napetost					
3. Strahovi					
4. Nesanica					
5. Intelektualne teškoće					
6. Depresivno raspoloženje					
7. Somatski (mišićni) simptomi					
8. Somatski (senzorni) simptomi					
9. KV simptomi					
10. Respiratorni simptomi					
11. GIT simptomi					
12. Genitourinarni simptomi					
13. Neurovegetativni simptomi					
14. Ponašanje tokom intervju					

**PRILOG 7. MINI-MENTAL SKALA**  
**(MMSE - Mini Mental State Examination)**

**1. ORJENTACIJA**

**VREME**

- godina \_\_\_\_\_
- godišnje doba \_\_\_\_\_
- mesec \_\_\_\_\_
- datum \_\_\_\_\_
- dan u nedelji \_\_\_\_\_

**PROSTOR**

- država \_\_\_\_\_
- republika \_\_\_\_\_
- grad \_\_\_\_\_
- ustanova \_\_\_\_\_
- sprat \_\_\_\_\_

2. **PONAVLJANJE** - 1 sekunda za svaki. Ispitanik treba odmah da ponovi sva tri. Dobija 1 poen za svaku tačnu reč. Po potrebi se ponavlja dok ih ne zapamti. Boduje se broj pokušaja. DRVO, LOPTA, ZASTAVA \_\_\_\_\_

3. **PAŽNJA I RAČUNJANJE** - serijsko oduzimanje 100-7. 1 poen za svaki tačan odgovor. Traži se 5 uzastopnih odgovora (93, 86, 79, 72, 65) \_\_\_\_\_

4. **PRISEĆANJE** - da kaže 3 objekta iz prethodnog zadatka. 1 poen za svaki. \_\_\_\_\_

**5. GOVORNI TESTOVI**

- IMENOVANJE (olovka, sat) \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- PONAVALJANJE: Nema ali i niti ako \_\_\_\_\_

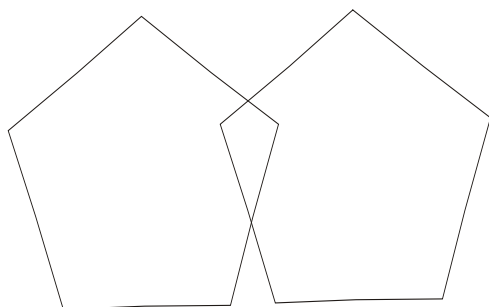
6. **IZVRŠAVANJE TROSTRUKOG NALOGA** "uzmite papir desnom rukom, savijte ga na pola i stavite na pod" \_\_\_\_\_

7. **PROČITAJTE I URADITE SLEDEĆE** \_\_\_\_\_

**ZATVORITE OČI**

8. **NAPIŠITE REČENICU PO SVOM IZBORU** \_\_\_\_\_

9. **PRECRTAJTE DONJU SLIKU** \_\_\_\_\_





**PRILOG 8. UPITNIK ZA NEMOTORNE SIMPTOME U PB**  
**(NMSQuest - *Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease*)**

1. Curenje pljuvačke tokom dana	DA	NE
2. Gubitak ili smanjenje osećaja ukusa ili mirisa	DA	NE
3. Teškoće sa gutanjem hrane ili pića ili problemi sa gušenjem	DA	NE
4. Povraćanje ili mučnina	DA	NE
5. Zatvor (manje od 3 stolice nedeljno) ili neophodnost naprezanja da biste mogli da imate stolicu	DA	NE
6. Nemogućnost zadržavanja stolice	DA	NE
7. Osećaj da je pražnjenje creva bilo nepotpuno kad izađete iz toaleta	DA	NE
8. Urgencija mokrenja zbog koje morate da žurite u toalet	DA	NE
9. Redovno noćno ustajanje da biste mokrili	DA	NE
10. Neobjašnjeni bolovi (ne zbog poznatih stanja kao što je artritis)	DA	NE
11. Neobjašnjene promene telesne mase (nevezane za način ishrane)	DA	NE
12. Problem sa prisećanjem događaja koji su se nedavno odigrali ili zaboravljanje da uradite stvari	DA	NE
13. Gubitak interesovanja za dešavanja oko vas ili za obavljanje poslova	DA	NE
14. Vidite ili čujete nešto za šta znate da ne postoji	DA	NE
15. Teškoće sa koncentrisanjem i održavanjem pažnje	DA	NE
16. Osećanje tuge i neraspoloženja	DA	NE
17. Osećanje napetosti, straha ili panike	DA	NE
18. Osećanje da ste više ili manje zainteresovani za seks nego ranije	DA	NE
19. Teško Vam je da imate seksualni odnos kad pokušate	DA	NE
20. Osećaj nesvestice, vrtoglavice ili slabosti pri ustajanju iz sedećeg ili stojećeg položaja	DA	NE
21. Padovi	DA	NE
22. Teškoće da ostanete budni tokom aktivnosti kao što su rad, vožnja ili jelo	DA	NE
23. Teškoća da zaspate uveče ili buđenje u toku noći	DA	NE
24. Intenzivni, živi snovi ili zastrašujući snovi	DA	NE
25. Govor ili pokretanje u snu kao da izvodite san	DA	NE
26. Neprijatan osećaj u nogama za vreme odmora i osećaj da morate da se krećete	DA	NE
27. Oticanje nogu	DA	NE
28. Prekomerno znojenje	DA	NE
29. Duple slike	DA	NE
30. Verujete da se oko vas dešavaju stvari za koje drugi kažu da nisu tačne	DA	NE

**PRILOG 9. SKALA ZA ABNORMALNE NEVOLJNE POKRETE**  
**(AIMS - *Abnormal Involuntary Movement Scale*)**

<b>DEO TELA</b>	<b>SKOROVANJE</b>				
Glava i lice					
Lice i oči	0	1	2	3	4
Perioralne	0	1	2	3	4
Lingvalne	0	1	2	3	4
Vilične	0	1	2	3	4
Gornji ekstremiteti i trup					
Ruke i šake	0	1	2	3	4
Trup	0	1	2	3	4
Donji ekstremiteti					
Noge i stopala	0	1	2	3	4
Ukupna ocena težine					
Težina i onesposobljenosti zbog diskinezija	0	1	2	3	4
Stanje zuba					
Problemi sa zubima	DA	NE			
Proteza	DA	NE			

0 bez diskinezija, 4 teške diskinezije

**PRILOG 10. SKALA ZA PROCENU HALUCINACIJA UNIVERZITETA  
TOTTORI (TUHARS - *Tottori University Hallucination Rating Scale*)**

**1. Da li je on/ona iskusio bilo koju od ovih halucinacija? (Zaokružite sve odgovore koji su tačni)**

1. Nikad (0).
2. Vizuelne halucinacije: on/ona izveštava da vidi nešto (ljude, životinje, predmete) koje drugi ne vide (1).
3. Auditivne halucinacije: on/ona izveštava da čuje nešto (buka, glas) što drugi ne čuju (1).
4. Mirisne halucinacije: on/ona izveštava da oseća miris nečeg što drugi ne osećaju (1).
5. Taktilne halucinacije: on/ona prijavljuje da oseća da ga nešto dodiruje kada ga ništa ne dodiruje (1).
6. Cenestetičke halucinacije: porekla unutrašnjih organa. On/ona izveštava da oseća telesne funkcije koje obično nije moguće osetiti (2).

**2. Koliko često je on/ona doživela halucinacije? (Zaokružite jedan odgovarajući odgovor).**

1. Do tri puta mesečno (1).
2. Jednom nedeljno (2).
3. Dva do tri puta nedeljno (3).
4. Nekoliko puta nedeljno, ali ne svaki dan (4).
5. Više od jednom nedeljno (5).

**3. Koliko su teške halucinacije koje je on/ona doživeo? (Zaokružite jedan odgovarajući odgovor).**

1. On/ona uvek može reći da nisu stvarne (0).
2. Nakon što članovi porodice objasne da halucinacije nisu stvarne, on/ona može reći da nisu stvarne (1).
3. Nakon što članovi porodice objasne da halucinacije nisu stvarne, on/on i dalje veruje da su stvarne (2).
4. On/ona je doživela halucinacije sa deluzijama (3).
5. On/ona je doživela halucinacije sa deluzijama i emotivne promene (npr. strah, uzbuđenje, zadovoljstvo) (4).

**4. Koliko dodatnog opterećenja Vam je nametnuto zbog halucinacija?**

1. Bez dodatnog opterećenja (0)
2. Iako moramo obratiti pažnju na pacijenta, to nas ne ometa u redovnim poslovima i poslovima u kući (1).
3. Moramo obratiti pažnju na pacijenta, i postoje neki problemi u završavanju poslova u kući i drugih poslova (2).
4. Moramo obratiti mnogo pažnje na pacijenta, i imamo umerene probleme u završavanju poslova u kući i drugih poslova (3).
5. Moramo stalno biti prisutni pored pacijenta i mi ne možemo da radimo poslove u kući i druge poslove (4).

**5. Da li je on/ona doživela halucinacije tokom noći?**

1. Da (1).
2. Ne (0).

**6. Odgovorite na ovo pitanje ukoliko ste odgovorili sa DA na pitanje broj 5.**

1. On/ona je doživela halucinacije dvosmisleno, kao san (1).
2. On/ona je doživela halucinacije, ali može da razume da su to halucinacije (2).
3. On/ona je doživela halucinacije, ali ne može da razume da su to halucinacije (3).
4. On/ona je pokušala da razgovara sa halucinacijama (4).

**7. Odgovorite na ovo pitanje ukoliko ste odgovorili sa NE na pitanje broj 5. Da li je on/ona imala bilo koje žive snove tokom noći?**

1. Da (1).
2. Ne (0).

**PRILOG 11. UPITNIK ZA PROCENU HALUCINACIJA U PB  
UNIVERZITETA U MAJAMIJU**

*(UM-PDHQ - The University of Miami Parkinson's disease Hallucinations Questionnaire;)*

**Procena težine halucinacija**

**1. Da li imate halucinacije?**

1. Vizuelne
2. Auditivne
3. Somatske/kožne
4. Ukus
5. Mirisne

**2. Koliko često imate halucinacije?**

- 0=Samo nekoliko puta  
1=Povremeno (<1 nedeljno, ali stalno)  
2=Često (oko 1 nedeljno)  
3=Nekoliko puta nedeljno, ali <1 dnevno  
4=Vrlo često (bar 1 dnevno)

**3. U proseku, koliko dugo doživljaj traje?**

- 0=Kratkog trajanja <1 ses  
1=Srednjeg trajanja <10 sec  
2=Produženog trajanja >10 sec

**4. Da li mislite da je to što vidite/doživljavate stvarno?**

- 0=Ne  
1=Ponekad  
2=Uvek

**5. Koliko vrsta slika/senzacija doživljavate?**

- 1=Jednu  
2=2 ili 3  
3=Nekoliko (više od 3)

**6. Koliko teške/emotivno zabrinjavajuće su te slike/senzacije ili vizije?**

- 0=Bez efekta/prijateljske  
1=Blago – proizvode malo uznemirenosti  
2=Umerena-izazivaju stress, zabrinutost i razor  
3=Teško – veoma zabrinjavajuće

### **Procena kvaliteta halucinacija**

**7. Da li imate bilo koje očno oboljenje (kratkovidost, dalekovidost, duple slike, katarakta, glaukom, retinitis, dijabetična ili hipertenzivna bolest oka)**

1. Da (opišite koje)
2. Ne

**8. Koja je Vaša sadašnja terapija?**

**9. Da li je bilo nedavne promene u Vašoj terapiji?**

1. Da
2. Ne

**10. Da li je ova promena bila u vezi sa pojavom ili promenom u karakteristikama halucinacije?**

1. Da
2. Ne
3. Ne mogu da kažem

**11. Da li imate halucinacije u *on* ili *off* fazi?**

1. *On*
2. *Off*
3. Bilo kada - ne odnosi se na *on/off* fazu

**12. Šta normalno vidite/osećate/čujete?**

1. Neformirana senka
2. Cela lica
3. Celi ljudi
4. Fragmentisana: nepoznata poznata
5. Životinje
6. Insekti/reptili
7. Objekti

**13. Da li postoji nešto što možete da uradite da slike/senzacije nestanu?**

1. Da
2. Ne

**14. U koje doba dana ili pod kojim uslovima osvetljenja se javljaju halucinacije?**

1. Tokom dana
2. Tokom noći
3. U sumrak
4. U bilo koje vreme

**15. Da li slike prave zvukove ili buku?**

1. Da
2. Ne

**16. Da li se slike pokreću?**

1. Da
2. Ne

**17. Da li su slike normalne veličine?**

1. Normalne veličine
2. Manje od normalnog
3. Veće od normalnog

**18. Da li su slike transparentne ili čvrste?**

1. Transparentne
2. Čvrste

**19. Da li su slike u boji?**

1. Da
2. Ne, crno-bele

**20. Da li je početak halucinacija postepen ili nagao?**

1. Postepen
2. Nagao
3. Ne može da se izjasni

**PRILOG 12. NEUROPSIHIJATRIJSKI UPITNIK**  
(NPI - *Neuropsychiatric inventory*)

	DA	NE	UČESTALOST			INTENZITET	UxI
<b>POREMEĆAJI</b>							
SUMANUTE IDEJE	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
HALUCINACIJE	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
AGITACIJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
DEPRESIJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
ANKSIOZNOST	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
EUFORIJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
APATIJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
DEZINHIBOVANOST	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
IRITABILNOST	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
POREMEĆAJ MOTORNOG PONAŠANJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
					NPI skor	_____	
POREMEĆAJI SPAVANJA	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	
POREMEĆAJI ISHRANE	X	0	1 2 3 4	1 2 3	_____	1 2 3 4 5	

---



## PRILOG 13. KRATKA SKALA PSIHIJATRIJSKE PROCENE

### (BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*)

NA -nije procenjeno	1 Nije prisutan	2 Vrlo blag	3 Blag
4 Umeren	5 Umereno ozbiljan	6 Ozbiljan	7 Ekstremno ozbiljan

#### Oceniti stavke 1-14 na osnovu pacijentovog odgovora tokom intervjua

1.Somatski problem	NA	1	2	3	4	5	6	7
2.Anksioznost	NA	1	2	3	4	5	6	7
3.Depresija	NA	1	2	3	4	5	6	7
4.Suicidalnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
5.Krivica	NA	1	2	3	4	5	6	7
6.Hostilnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
7.Povišeno raspoloženje	NA	1	2	3	4	5	6	7
8.Grandioznost	NA	1	2	3	4	5	6	7
9.Sumnjičavost	NA	1	2	3	4	5	6	7
10.Halucinacije	NA	1	2	3	4	5	6	7
11.Neobični misaoni sadržaji	NA	1	2	3	4	5	6	7
12.Bizarno ponašanje	NA	1	2	3	4	5	6	7
13.Samozanemiravanje	NA	1	2	3	4	5	6	7
14.Dezorijentacija	NA	1	2	3	4	5	6	7

#### Oceniti stavke 15-24 na osnovu opaženog ponašanja ili govora tokom intervjua

15.Konceptualna dezorijentacija	NA	1	2	3	4	5	6	7
16.Osiromašen afekat	NA	1	2	3	4	5	6	7
17.Emocionalno povlačenje	NA	1	2	3	4	5	6	7
18.Motorna retardacija	NA	1	2	3	4	5	6	7
19.Napetost	NA	1	2	3	4	5	6	7
20.Neokooperativnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
21.Uzbuđenost	NA	1	2	3	4	5	6	7
22.Rasejanost	NA	1	2	3	4	5	6	7
23.Motorna hiperaktivnost	NA	1	2	3	4	5	6	7
24.Manirizam ili poziranje	NA	1	2	3	4	5	6	7

## **BIOGRAFIJA**

Branislava Radojević je rođena u Rumi gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Obrazovanje je stekla na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, gde je završila osnovne studije medicine, sa prosečnom ocenom 9,03 i stekla stručni naziv doktora medicine. Nakon fakulteta obavila je lekarski staž na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Od 2007. do 2018. godine radila je kao lekar opšte prakse. Specijalistički ispit iz neurologije položila je 2018. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa odličnom ocenom i time stekla zvanje specijaliste neurologije. Od 2018. godine je zaposlena kao neurolog u Specijalnoj bolnici za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu. U dosadašnjem naučnoistraživačkom radu kao autor objavila je 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima i 1 rad u istaknutom međunarodnom časopisu. Na skupovima od međunarodnog značaja učestvovala je sa 5 saopštenja, a na skupu od nacionalnog značaja sa 2 saopštenja.

Član je Srpskog lekarskog društva i Društva neurologa Srbije.

Dr Branislava Radojević govori engleski jezik.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Бранислава Радојевић

Број индекса 21/09

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Корелација одабраних генетичких полиморфизама и компликација дуготрајне примене леводопе код особа које болују од Паркинсонове болести

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 10.5.2022.

B. Radjevic

**Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора: **Бранислава Радојевић**

Број индекса: **21/09**

Студијски програм: Изборни модул: **Фармакологија**

Наслов рада: **Корелација одабраних генетичких полиморфизама и компликација дуготрајне примене леводопе код особа које болују од Паркинсонове болести**

Ментор: **Проф др Мирослав Савић, Проф др Наташа Драгашевић-Мишковић**

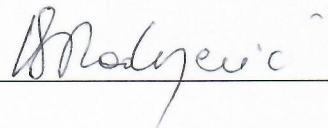
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 10.5.2022.



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**Корелација одабраних генетичких полиморфизама и компликација дуготрајне примене леводопе код особа које болују од Паркинсонове болести**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

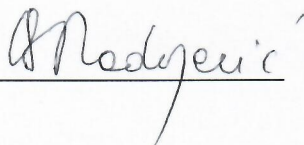
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 10.5.2022.





1. **Ауторство.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољава се умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.