

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Gordana M. Đurić

**KLINIČKO GENETIČKA ANALIZA
DISKINEZIJA UZROKOVANIH
LEVODOPOM KOD OSOBA SA
PARKINSONOVOM BOLEŠĆU**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Gordana M. Djuric

**CLINICAL AND GENTIC ANALYSIS OF
LEVODOPA INDUCED DYSKINESIA IN
PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

MENTOR:

Prof. Dr Marina Svetel, vanredni profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. Dr Vladimir Kostić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. Dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. Dr Gordana Očić, profesor Medicinskog fakulteta u penziji

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentoru, Prof. Dr Marini Svetel, na nesebičnoj pomoći u izradi ove disertacije. Njena stručna pomoć i podrška bile su uvek inspirativne i otvarale su druge vidike.

Veliku zahvalnost dugujem i Prof. Dr Tatjani Pekmezović na pomoći u završnoj izradi disertacije.

Želim da se zahvalim i kolektivu Neurološke klinike u Beogradu na pomoći u izradi disertacije.

Takođe se zahvaljujem i kolektivu Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ na podršci tokom izrade ove disertacije.

Svojoj porodici i prijateljima koju su me bodrili ne mogu se nikada dovoljno zahvaliti.

Gordana Đurić

NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE

KLINIČKO GENETIČKA ANALIZA DISKINEZIJA UZROKOVANIH LEVODOPOM KOD OSOBA SA PARKINSONOVOM BOLEŠĆU

REZIME

Uvod. Dugotrajna pulsatilna stimulacija usled primene dopaminergičkih lekova i aberantna plastičnost sa denervacijom strijatuma su najvažniji faktori u nastanku diskinezija. Jedan od pretpostavljenih faktora koji bi mogao da kontroliše plastičnost je i brain-derived neurotrophic factor (BDNF), čiji funkcionalni polimorfizam val66met je udružen sa smanjenjem njegove sekrecije.

Ciljevi istraživanja. Ispitati učestalost val66met polimorfizma BDNF gena kod pacijenata sa PB, utvrditi tip, vreme javljanja i učestalost diskinezija kod obolelih sa PB, izdvojiti parametare koji najznačajnije doprinose pojavi diskinezija i ispitati uticaj val66met polimorfizma BDNF gena na učestalost, vreme pojave i težinu diskinezija.

Materijal i metode. Istraživanje je obuhvatilo 177 bolesnika sa PB, koji su regrutovani na Neurološkoj klinici KCS (Beograd) tokom 2009-2011. godine. Dijagnoza PB postavljena je prema predhodno publikovanim kriterijumima Warda i Gibba. Demografski i klinički podaci su dobijeni korišćenjem detaljnog, za ovu studiju posebno konstruisanog, upitnika. Težina PB procenjena je pomoću Unifikovane skale za procenu težine PB (UPDRS) a za određivanje stadijuma bolesti korišćen je sistem Hoehnove i Yahra (HY). Funkcionalnost u obavljanju dnevnih aktivnosti procenjena je modifikovanom Skalom dnevnih aktivnosti. Diskinezije su kvantifikovane po modifikovanoj Skali za abnormalne nevoljne pokrete (Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS). Za procenu depresivnosti korišćena je Hamiltonova skala depresivnosti, anksioznosti Hamiltonova skala anksioznosti. a kognitivno funkcionisanje bolesnika procenjeno je pomoću Mini Mental State Examination testa (MMSE). Određivanje polimorfizma val66met BDNF gena vršilo se pomoću kita TaqMan SNP Genotyping Assay (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Statistička analiza dobijenih podataka uključila je metode deskriptivne statistike, parametrijske i neparametrijske testove. Za poredjenje kontinuiranih varijabli korišćena je analiza varijanse, za kategorisana obeležja Hi kvadrat test. Kriterijumi za multivariatan model bili su

statistička značajnost na nivo 0,05 dobijena univarijantnom analizom. Kao mera efekta korišćen je relativni rizik (RR) sa 95% intervalima poverenja (95% IP).

Rezultati ispitivanja. U studiju je uključeno 177 bolesnika sa PB, 118 (65.5%) muškaraca i 61 (34.5%) žena, prosečne starosti 58.9 ± 10.9 godina (srednja vrednost \pm standardna devijacija), kod kojih je bolest počela u uzrastu od 49.0 ± 11.2 godina, sa trajanjem od 9.7 ± 6.2 godine.

Od 177 uključenih bolesnika, 90 (50.8%) je razvilo, a 87 (49.2%) nije razvilo diskinezije. Najčešći su bili horeatički (82.2%), potom distonički pokreti (77.8%), dok su balističke diskinezije (8.9%) bile najređe. Diskinezije su se najšćeče javljale pri pretpostavljenim najvišim dozama L-dope nakon pojedinačne doze („peak of dose“ diskinezije) (77.8%), u približno polovine bolesnika ispoljavale su se i pri kraju dejstva pojedinačne doze leka („end of dose“ diskinezije) (45.6%), dok su bifazičke (na početku i kraju dejstva pojedinačne doze L-dope) bile identifikovane kod samo 4.4% ispitanika. Diskinezije su kod 73% bolesnika pogoršavale funkcionalne sposobnosti bolesnika i ta onesposobljenost je bila teška u 15.4%, umerena u 46.2% i blaga u 38.5% bolesnika od PB. Diskinezije su se javljale sa latencom od 74.6 ± 48.8 meseci od započinjanja lečenja L-dopom, odnosno dopaminomimetskim lekovima. Bolesnici u ove dve grupe se medjusobno nisu razlikovali po polu, dominantnoj ruci, starosti, obrazovanju, hereditetu i formi PB, te prisustvu depresivnih simptoma.

Rezultati istraživanja ukazuju da oboleli sa diskinezijama imaju statistički značajno duže trajanje PB, teži stadijum PB po H-Y, veće skorove na UPDRS skali i skali za nemotorne simptome PB, veće probleme u svakodnevnom funkcionisanju merene skalom Schwabea i Englanda i niže rezultate na MMSE testu. Takođe oboleli sa LID su statistički značajno češće imali fluktuacije terapijskog odgovora (bilo u formi skraćenja trajanja pojedinačnih doza), češće su razvijali motorne blokove hoda, i to sa kraćom latencom od momenta postavljanja dijagnoze PB, odnosno sa kraćom latencom od momenta započinjanja lečenja u poređenju sa bolesnicima bez diskinezija. Najzad, bolesnici sa diskinezijama su statistički značajno češće ispoljavali medikamentoznu psihozu, gastrointestinalne poremećaje, ortostatsku hipotenziju, noćne poremećaje spavanja i košmarne snove. Pokazano je da, oboleli od PB, sa diskinezijama, statistički značajno duže primaju antiparkinsonu terapiju, imaju odličan inicijalni odgovor na L-dopu, češće su na L-dopi, amantadinu i klozapinu, a ređe na MAO B inhibitorima.

Pored toga primaju statistički veće doze L-dope(605±212 vs 450.7± 200.8), ali i veće ekvivalentne doze L-dope (808.3±256.9 vs 497.3±286.5) (p=0.000).

Nezavisni prediktori pojave diskinezija u grupi bolesnika sa PB bili su dužina bolesti preko 10 godina (RR=2.90, 95%IP 1.19-7.10, p=0.019), dužina terapije više od 94 meseci (RR=3.21, 95%IP 1.05-9.87, p=0.041), dnevna doza L-dope u trenutku ispitivanja veća od 537 mg (RR=3.62, 95%IP 1.57-8.35, p=0.002) i terapija amantadinom (RR=2.99, 95%IP 1.29-6.89, p=0.010).

U našoj populaciji, sprovedeno ispitivanje je pokazalo da je učestalost polimorfizma val66met BDNF gena, kod obolelih sa PB i u kontrolnoj grupu u skladu sa Hardy-Wainbergovim ekvilibrijumom (p>0,05). Oboleli od PB i zdravi ispitanici u kontrolnoj grupu, imali su sličnu raspodelu genotipova G/G, G/A i A/A i alela G i alela A polimorfizma val66met BDNF gena Takođe učestalost met alela (A) nije se značajno razlikovala kod obolelih sa PB od kontrolne grupe (OR=0.91, 95CI 0.56-1.49, p=0.7).

Prisustvo val66met polimorfizma BDNF gena nije uticalo na kliničke karakteristike PB kod obolelih (uzrast za početak bolesti, hereditet, pol, dužinu i formu PB, inicijalne simptome na početku bolesti, težinu bolesti i ispoljenost motornih i nemotornih simptoma PB, depresiju, anksioznost, MMSE skor).

Pacijenti u obe grupe su lečeni na sličan način (L-dopa, dopa agonisti, antiholinergici, benzodijazepini, antidepresivi), nije bilo razlike u prosečnoj dozi primenjenih lekova, ekvivalentnoj dozi L-dope (665.1 ± 321,4 (25.13-1500) vs 645.6 ± 293.4 (50-1301)) (p = 0.707), početku terapije i njenom trajanju.

Genotip val/val BDNF gena u grupi sa diskinezijama je imalo 52.9% ispitanika a genotipove val/met i met/met 42.9% ispitanika. Oboleli sa diskinezijama koji su bili nosioci val66met polimorfizma BDNF gena nisu se statistički značajno razlikovali od osoba kod kojih ovaj polimorfizam nije detektovan po tipu i vremenu nastanka diskinezija, latenci za nastanak diskinezija od početka PB i latenci od uvođenja antiparkinsone terapije, skor na skali diskinezija i onesposobljenosti izazvanoj diskinezijama. Učestalost i vreme nastanka motornih fluktuacija, fenomena „wearing off“, i „on-off“, motornih blokova nije zavisila od prisustva val66met polimorfizma BDNF gena. Autonomni poremećaja, poremećaja spavanja i parkinsone psihoze imali su sličnu učestalost kod obolelih u obe grupe (oboleli nosioci genotipa val66val i oboleli sa val66met i met66met genotipom BDNF gena)

Zaključak. Polovina bolesnika sa PB razvije diskinezije u nekom periodu. Najznačajniji faktori rizika za nastanak diskinezija su dužina bolesti, dužina lečenja i prijem L-dope u većoj dozi. Genetski faktori odnosno polimorfizam val66met BDNF gena nije faktor rizika za nastanak diskinezija, ne utiče na učestalost, vreme pojave i težinu diskinezija kod obolelih od PB u našem ispitivanju.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, diskinezije, L-dopa, val66met polimorfizam, gen BDNF.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Neurologija

UDK broj

TITLE OD DOCTORAL DISSERTATION

CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF LEVODOPA INDUCED DYSKINESIA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

ABSTARCT

Introduction. Long-term pulsatile dopaminergic stimulation from the use of drugs and aberrant plasticity of striatal denervation are the most important factors in the development of dyskinesia. One of the supervisory factors that could control the plasticity of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is a functional polymorphism val66met associated with decrease in it's secretion..

Objectives of research. To investigate the prevalence of the val66met BDNF gene polymorphism in patients with PD, to determine the type, time of occurrence and frequency of dyskinesia in patients with PD, to extract the most significant parameters that contribute to the appearance of dyskinesia in patients with PD and to examine the impact of BDNF gene polymorphism val66met, the frequency, time of occurrence and severity of dyskinesia.

Materials and Methods. Our research included 177 patients with PD, who were recruited at the Neurological Clinic of the Clinical Center of Serbia (KCS Beograd) during the years 2009 to 2011. The PD diagnosis was made according to the afore-published criteria of Ward and Gibb. Demographic and clinical data were obtained through the use of a detailed, specially designed questionnaire for this study. The PD weight (score) was assessed with reference to the Unified Scale for the Assessment of PD weight (UPDRS) and in order to determine the stage of disease, the Hoehnove and Yahra (HY) system was applied. The functionality and performance of daily activities was assessed using the modified Scale of Daily Activities. Dyskinesia was quantified per the modified Scale for Abnormal Involuntary Movements (“Abnormal Involuntary Movement Scale;” AIMS). In the assessment of depression, the Hamilton Scale of Depression was applied for anxiety, the Hamilton Scale was used (HAMA), and for patient cognitive function, the Mini Mental State Examination (MMSE) was applied. To determine the BDNF genotype, a single-nucleotide polymorphism was analyzed using a TaqMan assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). BDNF genotype single nucleotide polymorphisms (SNP) (rs6265) was analyzed using TaqMan assays (Applied

Biosystems [ABI], Foster City, CA). Statistical analysis on the data received involved the following methods descriptive statistics, parametric and non-parametric tests, univariate and multivariate logistic regression analysis. For the comparison of continuous variables, we used the analysis of variance, and for the categorized variables, the Chi-square test. The criteria for the multivariate model were defined by the statistical significance of 0.05, obtained from univariate analysis. As a measure of the effects, relative risk (RR) was used with a 95% confidence interval (95% CI).

Results. In our study 177 PD patients were involved, 118 (65.5%) men and 61 (34.5%) women, of an average age of 58.9 ± 10.9 years (mean value \pm standard deviation), for whom the disease began at the age of 49.0 ± 11.2 years, with a duration of 9.7 ± 6.2 years.

Of the 177 patients in the study group, 90 developed (50.8%), whereas 87 (49.2%) did not develop dyskinesia. In regard to certain types of involuntary movements (dyskinesias) that were noted, the most frequent among them were choreatic ones (82.2%), followed by dystonic movements (77.8%), whereas ballistic dyskinesia (8.9%) was least frequent. Dyskinesia most often was present at the moment when the highest dose of Levodopa was attained after each individual dose ("peak of dose" dyskinesia) (77.8%). In approximately one half of patients dyskinesia appeared during the end of the effectiveness of the individual dose of the medication ("end of dose" dyskinesia) (45.6%), whereas dual-phase therapy (at the beginning and at the end of the effectiveness of the individual dose of Levodopa) were identified in only 4.4% of the test subjects. Dyskinesia in 73% of the patients worsened the functional abilities of the patients, and such disability was heavy in 15.4%, moderate in 46.2% and light in 38.5% of PD patients. Dyskinesia appeared with latency from 74.6 ± 48.8 months from the initiation of Levodopa therapy, or else, dopaminomimetic drugs. Patients in the two groups were no longer differentiated by: gender, dominant hand, age, education, heritage and Form of PD, and the presence of depressive symptoms.

Patients with dyskinesia have a statistically significant more difficult PD case, as well as higher scores on the UPDRS scale and scale for non-PD symptoms, and more problems in daily functioning as measured per the Schwab and England scale and lower scores on the MMSE test. This group of affected patients had more statistically relevant, more frequent fluctuations in therapeutic response, either in the form of a shorter

duration of individual doses. More frequently, they developed motor blockade in walking (referred to as “freezing”), and that, with a short latency from the moment in which the PD diagnosis was made, or with a short latency from the moment in which treatment began, in comparison to the patients without dyskinesia. Lastly, patients with dyskinesia in a statistically more relevant manner, more often demonstrate medication psychosis, gastrointestinal disturbances, orthostatic hypotension, nocturnal sleep disturbances and nightmares. PD patients with dyskinesia, as compared to those without dyskinesia, in a more statistically relevant manner, differ with respect to duration of treatment, application of therapy (more often are on Levodopa, Amantadine and Clozapine, and less often on MAO B inhibitors). In addition, these patients were on more statistically larger doses of Levodopa (605 ± 212 vs. 450.7 ± 200.8), but also in a higher equivalent dose of Levodopa (808.3 ± 256.9 vs. 497.3 ± 286.5) ($p=0.000$).

Multivariate analysis has demonstrated that independent predictors of the onset of dyskinesia in the group of patients with PD were: duration of disease of more than 10 years (RR=2.90, 95%IP 1.19-7.10, $p=0.019$), duration of Levodopa therapy of more than 94 months (RR=3.21, 95%IP 1.05-9.87, $p=0.041$), daily dose of Levodopa, at the date of testing, of more than 537 mg (RR=3.62, 95%IP 1.57-8.35, $p=0.002$), and Amantadine therapy (RR=2.99, 95%IP 1.29-6.89, $p=0.010$). The results of univariate analysis are not shown.

The distributions of the allele frequencies in PD patients, as well as the healthy controls, were in harmony with the Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). Patients with PD and the healthy controls had a similar distribution of genotypes G/G, G/A and A/A and allele frequencies. There was no significant difference in the presence of the Met allele (A) among PD patients and healthy controls (OR=0.91, 95% CI 0.56-1.49, $p=0.687$).

The presence of the Met allele did not influence clinical characteristics of PD patients (age at onset, family history, gender, disease duration, form of the disease, initial symptoms, MMSE, depression, anxiety, disease severity, severity of motor and non-motor symptoms).

Importantly, patients in both groups were treated in similar ways (levodopa, dopamine agonists, antidepressant, anti-cholinergics, benzodiazepines). Patients were not differentiated according to the type of treatment, dose of applied drugs, levodopa

equivalent dose (665.1 ± 321.4 (25.13-1500) vs 645.6 ± 293.4 (50-1301)) ($p=0.707$), or duration of treatment and treatment response.

Patients with dyskinesia who were carriers of the BDNF polymorphism val66met gene did not differ significantly between the approved persons with this polymorphism. The polymorphism was not detected by the type and time of occurrence of dyskinesia, the latencies for the occurrence of dyskinesia onset and latencies from the introduction antiparkinson therapy, and the score on a scale and disability induced dyskinesia. The frequency and time of occurrence of motor fluctuations, the phenomenon of "wearing off" and "on-off" motor block was not dependent on the presence of the BDNF gene polymorphism val66met. Nonmotor clinical features (gastrointestinal, urinary problems, orthostatic hypotension, sleep problems, REM sleep behaviour disorders, impotence, delusions and presence of psychosis, and time to psychosis appearance) were not modified by genetic variations in BDNF gene.

Conclusion. Half of the patients with PD develop dyskinesia at some time. The most important risk factors for the development of dyskinesia is: length of illness, length of treatment and receiving L-dopa in a larger dose. Genetic factors and BDNF gene polymorphism val66met is not a risk factor for the development of dyskinesia, does not affect the frequency, time of occurrence and severity of dyskinesia in patients with PD in our study.

Keywords: Parkinson's disease, dyskinesia, L-dopa, val66met polymorphism of BDNF gene.

SCIENTIFIC TOPIC: Medicine

SCIENTIFIC SUBTOPIC: Neurology

UDC number

SADRŽAJ

Uvod.....	1
A) Parkinsonovabolest.....	1
I. Istorijat.....	1
II. Učestalost.....	2
III. Klinička slika.....	2
IV. Dijagnoza.....	9
V. Nasledljivost.....	9
VI. Neuropatološknalaz.....	11
VII .Patogeneza PB.....	12
VIII. Neurotransmitterski poremećaj.....	15
IX. Terapija PB.....	18
1. Inhibitori monoaminooksidaze tipa B.....	18
2. Terapija L-dopom.....	19
3. Terapija agonistima dopaminskih receptora.....	20
X. Terapijske komplikacije.....	22
B) Brain-derived neurotrophic factor.....	27
Ciljevi istraživanja.....	32
Materijali i metode.....	33
Rezultati ispitivanja.....	39
A) .Kliničko demografski podaci i specifičnosti obolelih od Parkinsonove bolesti.....	39
B) Razlike u kliničkim, demografskim, terapijskim specifičnostima obolelih sa PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena.....	45
C) Utvrđivanje tipa, vremena javljanja i učestalosti diskinezija u obolelih sa PB.....	54
Diskusija.....	65
A) Faktori rizika za pojavu diskinezija uzrokovanih levodopom.....	65
B) Uticaj funkcionalnog polimorfizma val66met BDNF gena na kliničko i spoljavanje PB.....	80
Zaključci.....	85
Literatura.....	87

UVOD

A. PARKINSONOVA BOLEST

I. Istorijat

Parkinsonova bolest (PB) je progresivno neurodegenerativno oboljenje koje se javlja u oko 1% osoba starijih od 60 godina usled gubitka serotoninergičkih, holinergičkih, adrenergičkih ali pre svega dopaminergičkih neurona u pars compacta substantije nigre (SNpc) i posledičnog poremećaja dopaminergičke transmisije ka strijatumu /1/.

Londonski lekar James Parkinson, 1817 godine prvi je u svojoj istorijskoj monografiji “*An essay on the shaking palsy*” opisao kliničko ispoljavanje bolesti uočivši tremor, smanjenje mišićne snage, naginjanje tela put napred /2,3/. Svoja opažanja Parkinson je bazirao na malom broju pacijenta koje je ili lično pregledao ili samo posmatrao na ulicama Londona /4/. Charcot je, potom, u XIX veku, ukazao da sporost kretanja treba razlikovati od slabosti ili smanjenja mišićne snage, termina koje je prvobitno koristio Parkinson, kada je opisivao PB bez tremora, ali da bi odao priznanje Parkinsonu, prethodno opisane bolesti pod nazivom “*paralysis agitans*” nazvao je Parkinsonovom /4/. I pre monografije Jamesa Parkinsona u literaturi su postojali detaljni opisi pojedinih simptoma i znakova ovog oboljenja. Auurveda, stari sistem medicine upražnjavan u periodu 5000 do 3000 godina pre nove ere, opisuje poremećaje koji se karakterišu tremorom, ukrućenošću, depresijom, a kao lek preporučuje biljku kampavata, za koju se mnogo kasnije pokazalo da sadrži L-dopu /3/. Posle 100 godina od prvih originalnih opisa PB 1919 godine otkriveno je da pacijenti sa PB imaju gubitak neurona u substantiji nigri, a Carlsson i saradnici su 1957 godine otkrili da je dopamin glavni neurotransmiter u ovim neuronima /5/. Otkiće Ehringera i Hornykiewicza 1960 godine da je koncentracija dopamina u strijatumu značajno snižena bila je osnova za primenu L-dope kod pacijenata sa PB i povod da Carlsson 2000 godine naknadno dobije Nobelovu nagradu za medicinu /5,6/. Da intravenska primena L-dope popravlja akineziju, kod bolesnika sa PB, prvi put je pokazano 1961 godine što je omogućilo dalja istraživanja i uvodjenje oralne L-dope u decenijama koje su sledile /6/.

Prvi opis PB kod nas dao je čuveni srpski lekar i književnik Laza K. Lazarević samo 70 godina posle prvih originalnih opisa Jamesa Parkinsona. On navodi da je PB jedna „eksvizitetno motorička nervoza sa opadanjem jačine i tremorom svih muskula koji od volje zavise i idu ruku pod ruku” /3./

II. Učestalost

Učestalost Parkinsonove bolesti je veoma varijabilna u različitim populacijama i iznosi 18-328 slučajeva na 100 000 stanovnika /7/. Ona progresivno raste sa uzrastom što je i pokazano u Roterdamskoj studiji, gde je iznosila 0.3% za osobe između 55 i 64 godine, 1% za one između 65 i 74 godine, 3.1% za osobe od 75 do 84 godine i 4.3% za osobe između 85 i 94 godine /8/. Evropska studiji je takođe pokazala da prevalenca za PB raste sa uzrastom, te iznosi 1.8 za osobe sa 65 godina i raste za 0.6 za one u uzrastu od 65 do 69 godina i 2.6 za one između 85-89 godina, pri čemu se prevalenca za PB nije značajno razlikovala između polova /9/. Veliki broj epidemioloških studija, međutim, ukazuje da se PB češće sreće kod muškaraca, navodeći da je rizik da se PB dobije u toku života kod muškaraca 2% a žena 1.3% /10/. U studiji de Rika iz 1995 godine prevalenca za PB kod muškaraca bila je 0.4%, 1.2%, 2.7%, i 3.0%, a za žene, 0.2%, 0.8%, 3.4% i 4.8% za uzraste od 55-64, 65-74, 75-84 i 85-94 godina /8/. Takođe je uočeno da se PB češće javlja kod osoba bele rase, a najnižu učestalost imaju pripadnici crne rase u Africi /8/.

III. Klinička slika PB

Kardinalni znaci PB koji se opisuju pod akronimom TRAP su: rest tremor, rigiditet, akinezija ili bradikinezija i posturalna nestabilnost /4/. Promena položaja tela sa fleksijom trupa, motorni blokovi hoda su pridruženi znaci i deo su klasičnog ispoljavanja parkinsonizma u PB /4/. Uobičajena je podela znakova koje uočavamo kod obolelog na motorne i nemotorne /tabela 1/.

Motorni simptomi obično počinju asimetrično sa postepenim zahvatanjem druge strane tela, ali strana na kojoj je bolest započela, u daljem toku bolesti, je teže zahvaćena /4/.

Bradikinezija kao kardinalni znak PB je znak oboljenja bazalnih ganglija ali se viđa i u drugim bolestima kao što je depresija /4/. Pod akinezijom se podrazumeva

teškoća pri započinjanjem pokreta, hipokinezija predstavlja smanjenu amplitudu pokreta a bradikineza sporost pokreta, gubitak ritma i siromaštvo spontane motorike /3/. Druge manifestacije bradikinezije uključuju smanjenje udruženih pokreta, sinkinezija, kao što je mahanje ruku pri hodu, gubitak spontanih pokreta i gestikulacije, psihomotorne ekspresije i mimike lica, teškoće sa gutanjem, monotona i hipofona dizartrija, retko treptanje /3,4/. Kao i drugi znaci PB, bradikinezija je simptom koji zavisi od emocionalnog stanja pacijenta. Pa tako, na primer, nepokretan pacijent može postati pokretan i praviti brze pokrete kao što su hvatanje lopte ili iznenada potrčati kada postoji opasnost, što se označava kao "*kinesia paradoxica*", sugerišući da ti pacijenti imaju očuvane motorne programe a problem predstavlja pokretanje i izvršavanje sekvencijalnih motornih radnji koje su uključene u odgovarajući motorni plan /3/. Suplementarna motorna area (SMA) ima, predpostavlja se, osnovnu ulogu u pripremi voljnih pokreta, a veliki deo strio-talamo-kortikalnih veza je usmeren ka SMA /3/. Pacijenti sa PB izuzetno zavise od povratne vizuelne sprege odnosno vidnih informacija i zato su uspešniji u vršenju pokreta koji su vođeni signalima iz spoljne sredine u odnosu na samostalno koncipirane pokrete /3,4/. Iako patofiziološki mehanizmi za nastanak bradikinezije nisu do kraja jasni, ona ostaje u korelaciji sa dopaminskim deficitom /11/. Pozitrona emisiona tomografija (PET) kod pacijenta sa PB pokazala je smanjeno vezivanje F-fluorodope u strijatumu i nukleus caudatusu proporcionalno stepenu bradikinezije /12/. Hipoteza da je bradikineze rezultat poremećaja normalne aktivnosti motornog korteksa usled redukcije dopaminergičke funkcije procenjavana je u studiji, na animalnom modelu sa pacovima, gde je blokada D2 receptora haloperidolom indukovala bradikineziju i bila je udružena sa smanjenjem kortikalne motorne aktivnosti /13/. Funkcionalne neurovizuelizacione studije ukazuju takodje na značaj poremećaja kortikalnog i subkortikalnog sistema za regulisanje pokreta. Anatomski, taj deficit se pokazuje kao lokalizovan u putamenu i globusu palidusu redukujući mišićnu snagu koja je potrebna da bi pokret započeo /12/. Analizirajući elektomiografske zapise pokazano je da pacijenti sa bradikinezijom nemaju prikladnu snagu mišića koja je potrebna za početak i za brze pokrete, i njima je potrebna serija multiplih pražnjenja u agonističkim mišićima da bi se izvršio veći pokret /14/.

Tremor kod PB je unilateralan i ima frekvenciju između 4-6 Hz i najizraženiji je na distalnim delovima ekstremiteta. Rest tremor može zahvatiti usne, bradu, vilicu, noge

ali za razliku od esencijalnog tremora retko zahvata vrat, glavu ili glas /4/. Karakteristika rest tremora je da nestaje u toku spavanja ili pri pokretima /4/ Neki pacijenti sa PB u svojoj anamnezi imaju posturalni tremor koji je fenomenološki identičan kao esencijalni tremor, i može više godina ili decenija prethoditi parkinsonom tremoru /4/. Primećeno je da je esencijalni tremor faktor rizika za PB /15/. Većina pacijenata sa PB takodje ima i posturalni tremor koji je uglavnom izraženiji i izaziva veću onesposobljenost nego rest tremor i može biti prva manifestacija PB /4/. Posturalni tremor ima sličnu frekvenciju kao rest tremor i osetljiv je na dopaminergičku terapiju i predstavlja varijaciju tipičnog rest tremora./4/.

Tabela 1. Simptomi Parkinsonove bolesti

Motorni simptomi	Nemotorni simptomi
Tremor, bradikinezija, rigiditet, posturalna nestabilnost	Kognitivni poremećaji, bradifrenija
Hipomimija, dizartrija, disfagija, sialoreja	Depresija, apatija, anhedonija, umor i drugi bihevioralni i psihijatrijski problemi
Sniženi sinkinetski pokreti ruke, usporen hod, festinacije sa otežanim ustajanjem sa stolice, teškoće pri okretanju u krevetu	Senzorni simptomi: anosmija, bolovi (ramena, leđa), parestezije
Mikrografija, teškoće pri oblačenju, sečenju hrane, higijeni, usporenost u dnevnim aktivnostima	Disautonomija (ortostatska hipotenzija, konstipacija, urinarne i seksualne disfunkcije, pojačano znojenje, seboreja, gubitak u težini)
Glabelarni refleks, blefarospasam, distonija, strijadni deformiteti, skolioza, kamptokormija	Poremećaji spavanja (poremećaj REM spavanja, živi snovi, fragmentacija spavanja, dnevna pospanost, sindrom nemirnih nogu)

Benigna parkinsona tremuloznost je termin koji se koriste kada postoji tipičan rest tremor ali bez drugih kardinalnih znakova za PB. Višegodišnje praćenje ukazuje na odsudstvo ili slabu progresiju poremećaja, a pomoću PET-a otkriva se deficit dopaminergičkog sistema kod većine pacijenata, što upućuje da se verovatno radi o frustrnoj formi PB /3/. U studiji Hughes i saradnika rest tremor na početku bolesti imalo je 69% pacijenta, u toku bolesti 75% a kod 9% pacijenata tremor se gubio tokom PB /16/. Druge studije su pokazala da samo 11% pacijenta nije nikada imalo tremor iako je

prospektivna studija sa autopsijom dokazala bolest u 100% slučajeva za pacijente koji su imali tremor na različitim delovima tela /17/. Pacijenti sa PB kod kojih u kliničkoj slici dominira tremor imaju degeneraciju A8 neurona za razliku od pacijenata bez tremora /4/.

Prospektivna studija, koja je obuhvatila 6038 osoba (srednji uzrast 68.5 godina), kod kojih su demencija i parkinsonizam prethodno isključeni, pokazala je da su tremor, ukočenost i poremećaj ravnoteže bili udruženi sa porastom rizika za razvoj PB (rizik (OR) je iznosio 2.11, 2.09 i 3.14) /18/. U toj kohorti otkriveno je 56 novih slučajeva PB a srednja dužina praćenja bila je 5.8 godina /18/.

Rigiditet označava hipertoniju mišića koja se manifestuje kako proksimalno (vrat, mišići ramenog i karličnog pojasa) tako i distalno (šake, stopala), zahvata ravnomerno i agonističke i antagonističke mišiće tokom pokreta /3/. Pasivni pokreti suprotnog ekstremiteta pogoršavaju rigiditet što je osnova tzv Fromentovog testa koji je koristan u otkrivanju neizraženog rigiditeta /4/. Rigiditet može biti praćen bolom, a bolno rame je jedna od čestih početnih manifestacija za PB što se često dijagnostikuje kao artritis, bursitis ili povreda /19/.

Rigiditet vrata i trupa (aksijalni rigiditet) u nekim slučajevima uzrokuju poremećaje položaja tela koji tokom bolesti dovodi do stvaranja deformiteta kao što su anterokolis, skolioza, kamptokormija, “padajuća glava” (*dropped head*), “Pisa sindrom” a kod nekih pacijenata nastaju strijatni deformiteti delova tela, strijatna šaka, strijatno stopalo /4/. Strijatna šaka se karakteriše ulnarnom devijacijom šake, fleksijom u metakarpofalangealnim zglobovima i ekstenzijom u proksimalnim i fleksijom u distalnim interfalangealnim zglobovima a strijatno stopalo fleksijom ili ekstenzijom u prstima stopala /20/. U jednoj studiji je pokazano da strijatno stopalo ima 21% pacijenata sa kliničkom dijagnozom PB /21/. Takođe postoji tendencija da strijatne deformitete imaju mlađi pacijenti kod kojih PB počinje ranije /20/. Kamptokormija se karakteriše izraženom fleksijom torakolumbalne kičme koja se pogoršava pri hodu a smanjuje pri sedenju ili pasivnom ležanju pacijenta kada je on leđjima oslonjen na podlogu /4/. Kamptokormija se viđa i kod nekih drugih stanja kao što su distonije ili miopatije trupa /4/. Drugi deformitet trupa je “Pisa sindrom”, distonija trupa, koji se manifestuje iskrivljenošću trupa naročito pri sedenju ili stajanju /22/.

Posturalna nestabilnost nastaje usled gubitka posturalnih refleksa i po pravilu se manifestuju u kasnijim stadijumima bolesti. Ta duga latenca od početka pa do pojave padova razlikuje PB od drugih neurodegenerativnih bolesti, kao što su progresivna supranuklearna paraliza (SP) i multisistemska atrofija (MSA). U jednoj studiji, koja je analizirala prosečno vreme od početka simptoma pa do pojave prvih padova, pokazano je da je latenca za pacijente sa PB iznosila 108 meseci u poređenju sa 16.8 i 42 meseca za pacijente sa PSP i MSA /23/ .

Neki drugi faktori takođe utiču na posturalnu nestabilnost kod pacijenta sa PB. To su drugi parkinsoni znaci, ortostatska hipotenzija, diskinezije, slabo reagovanje na antiparkinsonu terapiju, poremećaju hoda, mišićna slabost u nogama, smanjenje periferne osetljivosti uslovljene uzrastom i sposobnost integracije vizualnih, vestibularnih i propioceptivnih signala (kinestezija) /24/. Strah od padova može pogoršavati balansnu kontrolu kod pacijenta sa PB. U jednoj studiji učestalost padova je bila u korelaciji sa težinom bolesti: 38% pacijenata je imalo padove a 13% je imalo padove više od 1 puta nedeljno /25/. Dopaminergička terapija, palidotomija, duboka stimulacija mozga, mogu malo poboljšati aksijalne znake, ali obično ne popravljaju posturalnu nestabilnost /26/. Druge zone koje bi mogle biti podvrgnute dubokoj stimulaciji su subtalamičko jedro i globus palidus kao i zona incerta što je predmet budućih istraživanje za potencijalne hiruške tretmane u lečenju poremećaja hoda i posturalne stabilnosti /27/.

Frizing se definiše kao motorni blok, gubitak pokreta i jedan je od glavnih razloga onesposobljenosti pacijenta sa PB. U jednoj studiji, u Nemačkoj, koja je obuhvatila 6620 pacijenata njih 47% je imalo frizing koji je bio asociran sa dužinom bolesti i kasnijim stadijumima bolesti /28/. Takodje frizing se češće vidao kod muškaraca a pronađena je i negativna korelacija između frizinga i antiparkinsonske terapije (entokapon, amantadin ili dopa agonisti) kada su primenjivani u kombinaciji sa levodopom /28/. U najvećem broju slučajeva frizing zahvata noge ali može zahvatiti i ruke i kapke /4/. Tipična manifestacija frizinga je iznenadna i prolazna, obično manje od 10 sekundi, nemogućnost izvođenja pokreta /4/. Bolesnik nije u stanju da započne hod (start hezitacije) ili iznenadna ne može da pokrene noge u specifičnim situacijama kao što je prolaz kroz uske hodnike, prilikom okretanja ili promene pravca, brzom prelasku ulice, tokom prilaska planiranom cilju /3/. Preciznija klasifikacija prepoznaje pet

podtipova frizinga: start hezitacija, hezitacije okretanja, hezitacija uskih prostora, hezitacije ili oklevanje pred ciljem i hezitacije otvorenog prostora /29/. Ove epizode su veoma teške u “off” fazi, a olakšava ih terapija L-dopom. Kao faktori rizika za razvoj frizinga opisuju se rigiditet, bradikinezija, posturalna nestabilnost i dužina trajanja bolesti, a prisustvo tremora na početku bolesti smanjuje rizik za razvoj frizinga /30/. Frizing koji se javlja u “on” periodu bolesti obično ne reaguje na dopaminergičku terapiju ali pacijenti koji su lečeni selegilinom imaju manji rizik za razvoj frizinga /31/. Takođe je otkriveno da je frizing asociiran sa demencijom, inkontinencijom /31/. Iako primena injekcija botulinuskog toksina povoljno deluje na neke parkinsonske simptome kao što su tremor, distonija ili sijaloreja nije dokazana njena pouzdana efikasnost i u lečenju frizinga /32/.

Pacijenti sa PB mogu pokazivati i druge sekundarne motorne znake koji značajno utiču na njihovo funkcionisanje na poslu, u kući ili za vreme vožnje kolima. Poremećaj inhibitornih mehanizama u frontalnom lobusu kod nekih pacijenata uzrokuje ponovnu pojavu primitivnih refleksa kao što su primitivni glabelarni i palmomentalni refleksi /33/.

Bulbarna disfunkcija, koja se manifestuje kao dizartrija, hipofonija, disfagija i sijaloreja, često se viđa kod pacijenta sa PB i može biti neprijatnija od kardinalnih znakova PB i povezana je sa orofacio-laringealnom bradikinezom i rigiditetom /4/.

Neki neurooftalmološki poremećaji kao što su retko treptanje, blefarospasam, vizuelne halucinacije, smanjenje konvergencije, apraksija otvaranja kapaka se mogu videti u PB a njihova pojava je u korelaciji sa težinom bolesti /4/.

Kod pacijenta sa PB postoji smanjenje ili obstrukcija respiratorne funkcije što je značajan faktor mortaliteta i morbiditeta, a stepen respiratorne obstrukcije može se dovesti u vezu sa rigiditetom, cervikalnom artrozom, smanjenom pokretljivošću trupa, rigiditetom grudnog koša, diskinezijama, pri čemu je pneumonija nezavisni prediktor mortaliteta /34/.

Iako je autonomna disfunkcija karakteristika MSA ona se viđa i kod većine pacijenta sa PB i podrazumeva ortostatsku hipotenziju /OH/, poremećaj znojenja, disfunkciju sfinktera i erektilnu disfunkciju /4/. U jednoj studiji je pokazano da 47% pacijenta ima dijagnostičke kriterijume za OH koja je bila udružena sa uzrastom, pri čemu nije bilo razlike u depresivnosti, težini bolesti, MMSE između grupe sa i bez OH

/35/. Neke druge studije navode da je poremećaja znojenja, kao autonomna disfunkcija, vezan za “off” fazu i diskinezije /36/.

Neuropsihijatrijski poremećaju takodje mogu biti neprijatni kao i motorni simptomi. Studije pokazuju da je prevalenca demencija kod pacijenta sa PB 30-40% a kao faktori rizika navode se stariji uzrast na početku PB, muški pol, dužina i težina PB /37/. Jedna studija je pokazala da je demencija u PB udružena i sa nekim drugim neuropsihijatrijskim komorbiditetima pa je 57% imalo depresiju, apatiju 54%, anksioznost 49%, a halucinacije 44% pacijenata /38/. Većina pacijenta koji imaju kognitive i afektive poremećaje ispoljava preteranu želju za pijenjem, jedenjem (naročito slatkog), nabavljanjem hrane, kompulsivim šopingom, ispoljava hiperseksualnost, patološko kockanje i punding /4,39/. Ovi simptomi se nekada opisuju kao “*hedonističko homeostatska disregulacija*” što je karakteristika dopaminske disregulacije koja nastaje usled primene dopaminergičkih lekova, uglavnom dopaminskih agonista, ali mehanizmi tog bihevioralnog poremećaja još nisu dovoljno poznati /40/.

Poremećaji spavanja koji se opisuju kod pacijenta sa PB su intenzivna pospanost, ataci spavanja, pri čemu su neki od njih u velikoj meri posledica primenjenih lekova, dok neki kliničari smatraju da su ovi simptomi deo kliničkog ispoljavanja PB i verovatno su posledica gubitka 50% neurona koji produkuju orexin u posterolateralnom hipotalamusu /41/. Poremećaji ponašanja u REM spavanju /RBD/ se javljaju kod 1/3 pacijenta sa PB i značajan su faktor koji govori o napredovanju PB /42/. Smatra se da RBD može nastati u pre-motornoj fazi i karakteriše se porastom agresivnog motornog ponašanja u REM spavanju (pričanje, krici, hvatanje, udaranje, pomeranje nogu, trzaji) /4,42/ Insomnija odnosno fragmentisano spavanje je veoma varijabilna kod pacijenta sa PB mada se navodi da ovaj poremećaj ima više od 50% pacijenta /43/.

Senzorni simptomi kao što su olfaktivne disfunkcije, parestezije, akatizije, bol, oralni i genitalni simptomi su česti ali uglavniom se ne prepoznaju kao parkinsoni simptomi /44/. U jednoj studiji pokazano je da hiposmija može biti rani marker za PB i da povećava rizik za njen razvoj za 10% u toku 2 godine /45/. Olfaktivna disfunkcija se dovodi u vezu sa gubitkom neurona u kortikomedialnom amigdaloidnom jedru ili sa gubitkom dopaminergičkih neurona u olfaktivnom bulbusu /46/.

IV. Dijagnoza

Dijagnoza PB je klinička, UK Parkinson's Disease Society Brain Bank su dali preporuku za kliničke kriterijume za verovatnu dijagnozu PB /47/:

- Korak 1: prisustvo bradikinezije i najmanje još jednog simptoma kao što su rigiditet ili rest tremor 4-6 Hz ili posturalna nestabilnost koja nije primarno uslovljena vizuelnom, vestibularnom, cerebelarnom ili proprioreceptivnom difunkcijom
- Korak 2: isključiti druge uzroke parkinsonizma
- Korak 3: prisustvo najmanje 3 dodatna znaka u toku bolesti, unilateralni početak, rest tremor, progresivni tok bolesti, održavanje asimetrije na primarno zahvaćenoj strani tela na početku, odličan odgovor na prijem preparata L-dope (70-100%), ozbiljne diskinezije, dobar odgovor na L-dopu u toku 5 godina ili duže, trajanje bolesti 10 godina ili duže.

U jednoj studiji koja je uključila 100 pacijenta koji su bili podvrgnuti biopsiji, posle kliničke dijagnoze UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterijuma, kod 76% slučajeva nadjeni su morfološki kriterijumu za PB, a u nekim drugim studijama u kojima je klinička dijagnoza postavljena na osnovu detaljnog pregleda taj procenat je iznosio i do 91-92% /48/. U DATATOP studiji koja je uključila 800 pacijenta, koji su praćeni 7.5 godina pre započinjanja bolesti, na osnovu autopsije, neurovizuelizacionih tehnika, odgovora na levodopu i atipičnih znaka PB, samo 8.1% pacijenata nije ispunjavao dijagnostičke kriterijume za PB /49/.

V. Nasledljivost PB

Parkinsonova bolest obično počinje oko 60 godine a oko 10-15% svih slučajeva PB počinje u uzrastu pre 45 godina ili ranije, i ova grupa pacijenata definisana je kao “*young onset PD*” odnosno PB ranog početka /50/.

Simptomi parkinsonizma su u 75% slučajeva posledica idiopatske Parkinsonove bolesti ali mogu biti znaci i drugih formi parkinsonizma kao što su parkinsonizam plus sindromi, sekundarni parkinsonizam i parkinsonizam u sklopu neurodegenerativnih bolesti /3/. U oko 90% PB se javlja sporadično a 2-10% je genski uslovljeno, pri čemu postoji izražena genetska heterogenost. Do sada je opisano 18 genskih lokusa za

autozomno dominantnu i autozomno recisivnu PB, a identifikovano je 13 gena odnosno detektovano toliko proteinskih produkata, odgovornih za nastanak PB (tabela 2) /50/.

Tabela2. Monogenske forme PB /50/

Genske forme	Tip nasleđa	Hromozomski lokus	Geni
PARK1	AD	4q21-22	<i>SNCA</i>
PARK2	AR	6q25.2-q27	<i>Parkin</i>
PARK3	AD	2p13	?
PARK4	AD	4q21-q23	<i>SNCA</i>
PARK5	AD	4p13	<i>UCHL1</i>
PARK6	AR	1p35-p36	<i>PINK1</i>
PARK7	AR	1p36	<i>DJ1</i>
PARK8	AD	12q12	<i>LRRK2</i>
PARK9	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>
PARK10	RF	1p32	?
PARK11	AD	2q36-27	?
PARK12	RF	Xq21-q25	?
PARK13	AD	2p12	<i>HTRA2</i>
PARK14	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>
PARK15	AR	22q12-q13	<i>FBX07</i>
PARK16	RF	1q32	?
PARK17	AD	16q11.2	<i>VPS35</i>
PARK18	AD	3q27.1	<i>EIF4G1</i>

AR*utozomno recisivni tip nasleđa, AD# autozomno dominantni tip nasleđa, FR' faktor rizika

Učestalost monogenih formi PB u odnosu na uzrast i porodičnu anamnezu prikazana je u tabeli 3. Parkin, PINK1, DJ1, GCH1 i LRRK2 mutacije se češće javljaju kada PB počinje ranije i ima pozitivnu porodičnu anamnezu i /50/.

Tabela 3. Raspodela genetskih mutacija u razičitim grupama pacijenta sa PB /50/

Učestalost pojedinih mutacija	Juvenilni parkinsonizam (početak<20 godine)	Rani početak PB (20-40 godina)	Kasni početak PB (posle 40 godine)
Porodična			
Parkin ~10-20%	Parkin, PINK1, DJ1,	Parkin, PINK1,	LRRK2 (SNCA)
PINK1 ~2-7%	GCH1 i LRRK2	DJ1, LRRK2 i	Parkin, PINK1 i DJ1
LRRK~25-10%		SNCA	(odnosi se samo na
SNCA< 0.5%			juvenilni i
			parkinsonizam
			ranog početka)
Sporadična			
LRRK2 <2%	Parkin, PINK1, DJ1,	Mutacije retke	Mutacije izuzetno
Parkin} veoma retko	GCH1 i LRRK2		retke
PINK1} retko, veoma			
DJ1} malo dokaza			

Dokazani faktor rizika za razvoj PB je stariji uzrast a novode se i neki faktori povezani sa načinom života kao što su život u ruralnim sredinama, izloženost pesticidima, herbicidima, rad sa rastvaračima, korišćenje bunarske vode /50/. Ali ni za jedan od tih faktora nije jasno dokazano da uzrokuje PB /50/.

VI. Neuropatološki nalaz (Braakova teorija)

Klasični neuropatološki markeri PB su progresivni gubitak dopaminergičkih neurona (DA) u ventralnom delu pars compacta substancije nige (SNpc) i prisustvo eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija koja su označena kao Lewyjeva tela i distrofični neuriti u degenerisanim neuronima /51/. Ustanovljeno je da simptomi i znaci PB nastaju kod gubitka 50–70% pigmentnih neurona u SNpc, što odgovara smanjenju DA za 80–85% u odgovarajućim delovima CNS /51/.

Tabela 4. Stadijumi PB prema Braaku /52/

Braak stadijum	Zahvaćene oblasti mozga
I stadijum	Dorzalno motorno jedro n. vagusa i intermedijarna retikularna zona
II stadijum	stadijum I+ Kaudalna rapha i gigantocelularno retikularno jedro, locus coeruleus-subcoeruleus complex
III stadijum	stadijum II+ Mesencephalon i delimično pars compacta substancije nigra
IV stadijum	stadijum III+ Alokorteks, mezotemporalni korteks(CA2-plexus), bez neokorteksa.
V stadijum	Stadijum IV+ Senzorne asocijativne aree u neokorteksu i prefrontalnom neokorteksu
VI stadijum	V+ U prvom redu senzorne asocijativne aree neokorteksa i premotorne aree i retko primarne senzorne i motorne aree

Braak i saradnici su pratili distribuciju Lewyjevih tela u različitim fazama PB i pokazali specifičan model širenja patološkog procesa. Oni su pokazali da se u I stadijumu PB Lewyjevih tela nalaze u dorzalnem motornom jedru n. vagusa šireći se

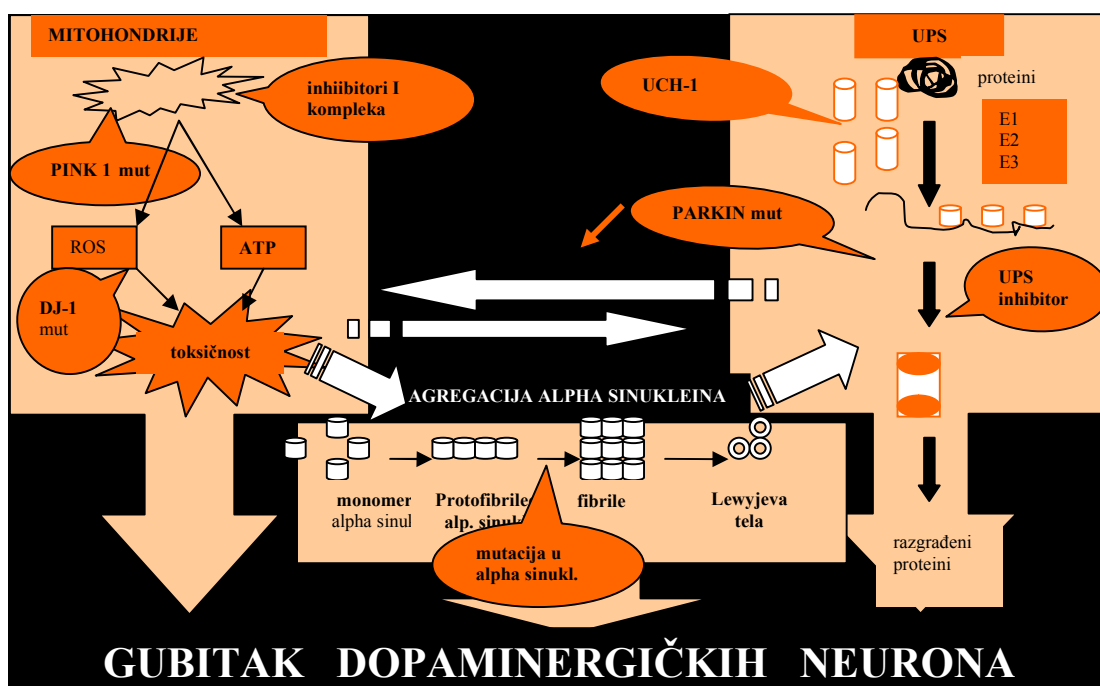
rostralno ka moždanom korteksu. Prema ovom modelu bolest prolazi kroz VI stadijuma /52/, tabela 4. Tako prenigralna ili premotorna faza PB odgovara I i II stadijumu po Braaku, patološke promene su u meduli oblongati, pontinom tegmentumu i olfaktivnom bulbusu, pacijenti su bez simptoma, a daljim napredovanjem, (III, IV stadijum) proces se širi na substanciju nigru i aree u mezokorteksu, dok u VI stadijumu biva zahvaćen i neokorteks (tabela 4) /52/.

VII. Patogeneza PB

Mnoge od neurodegenerativnih bolesti imaju zajednički patogenetski proces koji podrazumeva abnormalnu akumulaciju proteina i gubitak procesinga mutiranih proteina što za posledicu ima agregacije proteina i ćelijski odgovor na njihovo prisustvo /53/. Kod PB dolazi do progresivne polimerizacije visoko solubilnih nativnih neuronalnih proteina, promene njihove konformacije što uzrokuje intacelularnu agregacije praćenu neuronalnom disfunkcijom i gubitkom ćelija /53/. Izmenjeni proteini su uobičajeno produkti za ubikvitinizaciju u proteozomima, gde se razgrađuju u ATP zavisnom sistemu, a disfunkcija ubikvitin-preoteozomnog sistema može biti uzrok akumulacije citotoksičnih, štetnih proteina koji na kraju dovode do neuronalne smrti, (slika 1) /53/.

Alpha-sinuklein je osnovna komponenta Lewyjevih tela kod pacijenta sa porodičnom i sporadičnom PB, iako otkrivene mutacije u genu za alpha-sinuklein imaju nisku učestalost, on ima važnu ulogu u patogenezi PB. Tri missens mutacije (A53T, A30P i E46K) i jedna triplikacija u alpha-sinuklein genu su detektovane kao uzrok autozomno dominantne PB /54/. U normalnim uslovima alpha-sinuklein je solubilni protein sa normalnom spiralnom konfiguracijom i sastoji se iz N terminalnog, amfipatičnog regiona, srednjeg hidrofobnog regiona koji sardži non- β amiloidni deo i acidnog C terminalnog dela /54/. Centralni hidrofobni region ovog proteina ima veliku sklonost ka agregaciji. Mutacije u alpha-sinukleinu izazivaju poremećaj stabilnosti u centralnom delu proteina, dovode do poremećaja spiralne organizacije i formiranje β nabrane ploče koja je sposobna za agregaciju sa drugim molekulima i obrazovanja multimolekularnih fibrila slika 1 /53/. Niz faktora pomaže agregaciju alpha-sinukleina, mutacije, poremećaj posttranslacionih veza proteina kao što je fosforilacija, nitracija ili glukolizacija. Sam dopamin može stabilizovati alpha-sinukleinske protofibrile formiranjem dopamin-alpha-sinukleinskih struktura /55,56/. Način kako poremećaj

procesinga i akumulacija alpha-sinukleina utiču na ćelijsku funkciju dovodeći do neurodegeneracije je predmet intenzivnih istraživanja. U jednoj studiji *in vivo*, mutacija A53T kod transgenih miševa uzrokovala je poremećaj mitohondrijalne funkcije ukazujući na krucijalnu ulogu alpha sinukleina u modulaciji mitohondrijalne funkcije u neurodegeneraciji /57/. Mutirani alpha-sinuklein aktivira sistem protein kinaza, remeti mikrotubularni zavisni transport, smanjuje intracelularne veze, inhibira acetilaciju histona što sve deluje toksično na ćelije /54/. Agregacija alpha-sinukleina može nastati i u oksidativnom stresu, pod uticajem različitih faktora spoljašnje sredine, pesticida što je pokazano na primeru parakvata i rotenona, slika 1.



Slika 1. Molekularni mehanizmi u patogenezi PB /53/

Na slici su prikazani nezavisni putevi koji mogu dovesti do smrti dopaminergičkih neurona: mitohondrijalna disfunkcija, disfunkcija ubikvitin-proteozomnog sistema (UPS) i agregacija alpha sinukleina. Krugovi pokazuju primarne promene koje uslovljavaju ćelijsku smrt: mutacije u DJ-1 genu, PINK1, I kompleksu mitohondrija, UHCL1, parkinu, alpha-sinukleinu ili primena toksina u životinjskim modelima. Oštećenje UPS ima negativne efekte na funkciju mitohondrija i stvaranje ROS (slobodni radikali), a oksidativni stres menja funkciju UPS. Oksidativni stres može da poveća agregaciju alpha sinukleina što inhibira funkciju UPS.

Prvi podaci o ulozi ubikvitin-proteozomnog sistema u neurodegeneraciji pojavili su se posle otkrića gena parkina, slika 1. Mutacije u parkin genu su u 10-20% odgovorne za nastanak autozomno recesivnog parkinsonizma ranog početka i opisane su u porodicama različite etničke pripadnosti /50/. Mutacije u parkin genu su udružene sa gubitkom dopaminergičkih neurona u SNpc i locusu ceruleusu /53/. Ali kod pet

pacijenta, koji su imali homozigotnu deleciju u parkin genu, na autopsiji nisu otkrivena Lewyjeva tela pri čemu su Lewyjeva tela bila prisutna kod pacijenata koji su bili „*compound*” heterozigoti /53/. Ovakav nalaz ukazuje da bi parkin mogao imati glavnu ulogu u formiranju Lewyjevih tela, mada su gubitak nigralnih ćelija i klinički znaci parkinsonizma prisutni i kada su ova inkluziona tela odsutna /53/.

Parkin, predpostavlja se, ima funkciju E-3 tipa ubikvitin zavisne ligaze koja ima glavnu ulogu u proteozomnoj degradaciji određenih proteina, i nalazi se u Goldžijevom kompleksu i citozolu neurona /58/. Parkin je, predpostavlja se, pluripotentni neuroprotektivni protein koji je važan za opstanak dopaminergičkih neurona jer gubitak njegove funkcije može dovesti do akumulacije neubikvitiranih substrata i smrti ćelija /53,54/. Nedavne studije su pokazale da parkin može imati ulogu u neuroprotekciji aktivacijom IkappaB kinaze /nuclear factor-kappaB/ jer mutirani parkin ne uspeva da aktivira ovaj put /59/.

Dve homozigotne mutacije u genu PINK1, identifikovane su u porodicama sa ranim početkom PB /60/. Učestalost ovih mutacija iznosi 1-9%, a one se nalaze u bizini ili unutar funkcionalne serin/tironin protein kinaze, dela gena PINK1, i misli se da su uzrok gubitka funkcije *in vivo* /50/. Wild tip PINK1 ima funkciju protein kinaze, čija se aktivnost verovatno odvija unutar mitohondrija, potvrđujući na taj način hipotezu o vezanosti mitohondrijalne disfunkcije i oksidativnog stresa u patogenezi PB (slika 1) /61/.

Poremećaj funkcije ubikvitin karboksi terminalne hidrolaze-L1 (UCHL-1) je uzrok autozomno dominantne PB, označene kao PARK5. UCHL-1, kao i alpha-sinuklein, ulazi u sastav Lewyjevih tela. Funkcija UCHL-1 je hidroliza polimernih i konjugovanih formi ubikvitina do monomernih formi, slika 1 /54/.

Identifikacija LRRK2 gena koji je označen kao PARK8, je još jedna potvrda o značaju uloge kinaza u procesu neurodegeneracije. Mutacije u LRRK2 genu su otkrivene u oko 1% PB sa ranim početkom u porodicama sa autozomno dominantnim tipom nasleđa /50/. Posmortalna analiza, kod četiri pacijenta iz jedne porodice sa LRRK2 mutacijom, pokazala je različite nalaze: gubitak neurona u substanciji nigri bez razvoja Lewyjevih tela kod prvog pacijenta, široko rasprostranjena Lewyjeva tela kod drugog pacijenta, neurofibrilarnu klubad bez Lewyjevih tela kod trećeg pacijenta i

Lewyjeva tela samo u jedrima moždanog stabla kod četvrtog pacijenta /50/. Prema tome tačna funkcija ove kinaze u procesu neurodegeneracije nije jasna.

U većini slučajeva PB se javlja sporadično kada se pretpostavlja da je ona rezultat uzajamnog dejstva individualnih genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Studije sa gen-kandidatima (GWAS) predstavljaju pokušaj da se izdvoje oni genski lokusi koji su normalne genske varijacije a povećavaju rizik za razvoj PB /62,63/. Većina ispitivanih gena u studijama sa gen-kandidatima, bila je prisutna u više od 5% populacije, a kada su bili prisutni, aleli rizika su povećavali rizik za bolest, prosečno, za manje od 2 puta u populaciji /63/. Studije gen-kandidata za PB, pokazala su da SNCA lokus, koji je u populaciji prisutan u više od 10% slučajeva, povećava rizik za razvoj PB za oko 40% /63/. Povezanost LRRK2 i sporadične PB nije još dovoljno proučena i nije jasno da li je ona genska varijacija ili izraz ekspresije LRRK2 (što bi moglo značiti da je normalna funkcija LRRK2 važna u patologiji bolesti) ili je efekat podstaknut nekim patogenetski srodnim mutacijama koje se nalaze u populaciji koja se ispituje u studijama /63/. HLA lokus se razmatra kao gen kandidat za PB ali i gen rizika za neurodegenerativne bolesti kasnog početka /63/. Još uvek nije jasna uloga prirodnog ili adaptiranog imunog sistema i patologije bolesti /63/.

Studije sa autopsijama, kod pacijenta koji su imali klinički uspešno primljen fetalni dopaminergički graft, pokazale su, da su se Lewyjeva tela razvijala u tim graftovim posle više od 10 godina /63/. Ovakav nalaz govori ili da su ćelije u okruženju iz nekog nepoznatog razloga pogodne za formiranje Lewyjeva tela ili da su supstrati Lewyjevih tela iz okolnog moždanog tkiva model za patologiju u graftu /63/.

VIII. Neurotransmiterski poremećaji

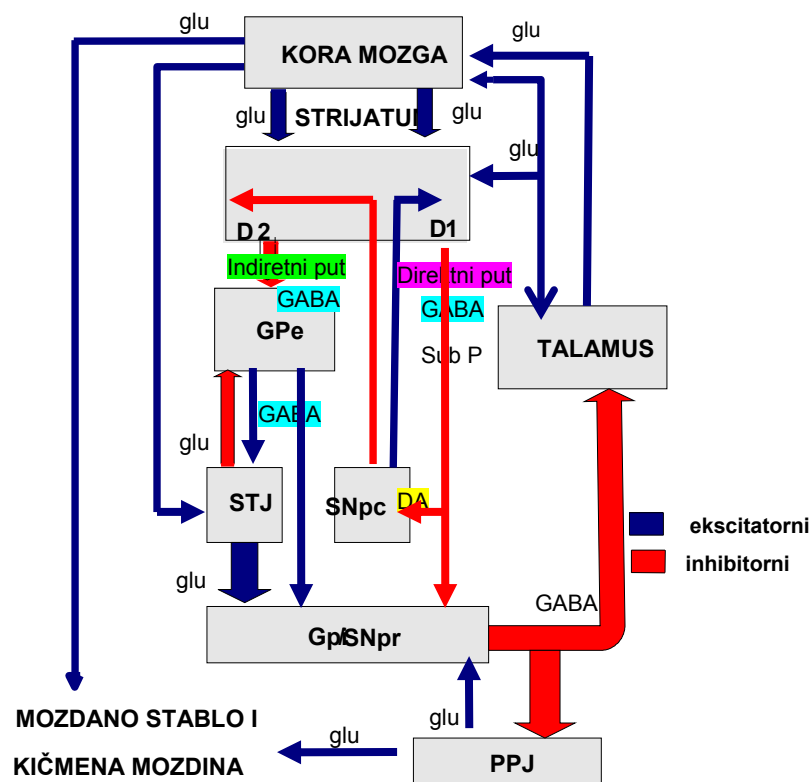
Dopamin se sintetiše u mozgu iz aminokiseline L-tirozin koja se pod dejstvom tirozin hidrosilaze konvertuje u L-3,4-dehidroksi fenilalanin (L-dopa) a pod uticajem dekarboksilaze L-aromatičnih aminokiselina (dopa-dekarboksilaza) u dopamin /3/. U fiziološkim uslovima dopamin se oslobadja u sinaptičku pukotinu iz nervnih završetaka i vezuje se za specifične dopaminergičke receptore na postsinaptičkim membranama ali i za receptore na nervnim završecima iz koga je oslobodjen, autoreceptore /3/. Do sada je poznato pet različitih dopaminergičkih receptora koji su podeljeni u dve porodice: D1, gde spadaju D1 i D5, aktiviraju adenilat ciklazu i D2 koji inhibiraju adenilat ciklazu

a to su D2, D3 i D4. U strijatumu i substanciju nigri (SN) uglavnom se nalaze D1 i D2 receptori a D3, D4, D5 u nekim "limbičkim regionima" /64/. D1 receptori u bazalnim ganglijama prvenstveno su locirani na GABA-ergičkim strionigralnim i striopalidnim neuronima koji se projektuju ka medijalnom putamenu i koji koeksprimiraju supstancu P /3/. D2 receptori se uglavnom nalaze na dopaminergičkim neuronima SNpc, (autoreceptori), holinergičkim interneuronima strijatuma i onim GABA-ergičkim neuronima koji koeksprimiraju enkefalin. U fiziološkim uslovima efekat dopamina preko D1 receptora je aktivacija strionigralnog i dela striopalidarnog puta koji se projektuje ka medijalnom palidumu dok aktivacija D2 receptora inhibira neurone koji se iz strijatuma projektuju ka lateralnom palidumu u postsinaptičkoj membrani /3/. Inaktivacija dopamina se ostvaruje dejstvom dopaminskog transportera i enzimskom razgradnjom, monoamino-oksidadom /MAO-A i MAO-B) /3/. Oko 80% celokupnog dopamina u mozgu se nalazi u nigrostrijatnom sistemu pod kojim se podrazumeva SNpc, putamen i kaudatus. Gubitak dopamina je mnogo veći u putamenu što posebno odražava osetljivost dopaminergičkih neurona ventrolateralnog dela SNpc u PB koji se projektuju ka putamenu /3/.

Klinički simptomi se ispoljavaju kada se nivo dopamina u strijaumu padne za preko 80% što odgovara gubitku 50-70% neurona u SNpc /51/. U tom subkliničkom periodu bolesti verovatno da kompenzatorni mehanizmi kao što su povećanje aktivnosti preostalih dopaminergičkih neurona ili povećanje broja dopaminergičkih receptora u strijatumu kao odraz postsinaptičke denervacione receptorske hipersenzitivnosti, što se uglavnom dešava kada je preko 90% dopaminergičke inervacije u strijatum uništeno /3/.

Bazalne ganglije obuhvataju strijatum (putamen i kaudatus), globus palidus (GP), substanciju nigru (SN) i subtalamičko jedro (STN). Postoje dva glavna neuronska kruga bazalnih ganglija, od kojih je jedan direktni, koji ide preko talamusa, a drugi indirektni preko substancije nigre /3,65/. U prvom krugu (slika 2) ekscitatorne, glutamatergičke projekcije, koje polaze iz motornih i premotornih delova frontalne kore ali i somatosenzornih polja parijetalnog režnja, koeksprimiraju pored GABA-e, supstancije P i dinorfin, inhibiraju glavne izlazne strukture BG, unutrašni segment GP (Gpi) i pars retikularis substancije nigra (SNpr). Projekciona neuroni GPi i SNpr deluju inhibitorno na neurone talamusa (prednje ventralno i venrolateralno jedro) ali s obzirom da njih inhibiraju i vlakna iz strijatuma ("inhibicija inhibitora") konačni rezultat je

dezinhibicija talamusa čiji se neuroni ponovo projektuju ka mozgu i ekscitiraju koru i olakšavaju izvodjenje motornih pokreta /3,65/. Dopaminergička vlakna iz SNpc ekscitiraju neurone strijatuma koji su uključeni u direktni put motornog kruga (dejavstvom na D1 receptore) /3,65/.



Slika 2. Promene u neuralnim putevima kod PB /3/

U drugom indirektnom krugu ekscitatorna kortikostrijatna vlakna završavaju se na projekcionim neuronima strijatuma koji pored GABA-e sadrže kao kotransmiter i enkefalin. Ovi neuroni se projektuju ka spoljnom segmentu GP (Gpe) čiji neuroni potom inhibiraju STN. Kortikalna aktivacija strijatnih neurona koji pripadaju indirektnom putu dezinhibira neurone STN. Subtalamički glutamatergički neuroni deluju ekscitatorno na GPi i SNpr ekscitirajući tako njihove inhibitorne uticaje (ekscitacija inhibitora), na neurone talamusa, sa posledičnom inhibicijom talamokortikalnih veza, i rezultat je inhibicija odgovarajućih oblasti kore mozga /66/. Strijatni neuroni koji sardže D2 receptore su deo indirektnog puta i projektuju se na GPe.

Kod PB nedostatak dopamina u strijatumu deluje tako da inhibira transmisiju kroz direktni put a olakšava transmisiju kroz indirektni put, pa je povećan inhibitorni uticaji na GPi i SNpr i aktivacija strijatnih projekcija ka GPe. Po ovom modelu

inhibicija GABA-ergičkih neurona u GPe prekida toničku inhibiciju STN, što doprinosi pojačanoj aktivnosti izlaznih puteva GPi i SNpr. Prema tome u PB promene u direktnom i indirektnom putu povećavaju aktivnost inhibitornih GABA-ergičkih projekcija iz GPi i SNpr ka talamusu sa inhibicijom talamokortikalnih veza /66/. Promene metabolizma u PB ispitivane su pomoću PET-a gde je ustanovljeno da postoji povećana metabolička aktivnost globusa palidusa i talamusa a smanjena aktivnost kortikalnih predela posebno frontalne, paracentralne, donje parijetalne i parijetooccipitalne kore /67/.

IX. Terapija PB

Američka akademija nauka (AAN), na osnovu ispitivanja efikasnosti terapije PB, dala je 2002 godine sledeće praktične preporuke za lečenje PB /68/:

1. L-dopa je obično efikasnija za sve simptome PB, naročito za bradikineziju i rigor /nivo dokaza I, II, III)
2. Antiholinergički lekovi se koriste kao inicijalna terapija naročito u slučajevima kada tremor dominara kliničkom slikom a postoje podaci da su antiholinergički lekovi efikasniji od L-dope za tremor (nivo dokaza II)
3. Amantadin ima umereni efekat na sve simptome bolesti a neželjena dejstva leka se retko javljaju (nivo dokaza II)
4. Dopaminski agonisti su efikasni za sve simptome bolesti ali generalno nemaju tako dobar efekat kao L-dopa, skuplji su od L-dope (nivo dokaza I, II)
5. Selegilin ima blag terapijski i delimično protektivni efekat ali je potrebna potvrda o njegovom protektivnom dejstvu. Antidepresivni efekat selegilina je slab i nema dovoljno dokaza za ovu tvrdnju (nivo dokaza I)

1. Inhibitori monoaminoksidaze tipa B (MAO-B)

Selegilin i rasagilin imaju blag, umeren, simptomatski efekat u početnim fazama PB. Pored mogućnosti odlaganja započinjanja terapije L-dopom, nije nevažna mogućnost odlaganja frizinga kod upotrebe inhibitora MAO-B u početnim fazama

bolesti /31/. Nema jasnih kliničkih dokaza za neuroprotektivni efekat selegilina. Takođe nema ubedljivih dokaza za povećanje mortaliteta kada se selegilin primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa L-dopom /69/. Pokazano je da oralni selegilin redukuje "off" vreme u uznapredovaloj PB i to u doza od 10 mg dnevno kao dodatak terapiji L-dope, a nekoliko studija je pokazalo da je efikasan kao monoterapija u ranoj PB /69,70/. DATATOP studija, multicentrična, dupla slepa, placebo kontrolisana studija, koja je obuhvatila pacijente u ranoj fazi PB, kod kojih je jedna grupa primala 10 mg selegilina a druga placebo, nije potvrdila neuroprotektivni potencijal ovog leka, pri čemu primena 10 mg selegilina u ranoj fazi PB može odložiti primenu L-dope za 9-12 meseci u poređenju sa placebo grupom /70/. Posle 1 i 3 meseca terapije, selegilinska grupa je imala bolji total UPDRS skor i skor za svakodnevne aktivnosti (ADL) i motorne funkcije u poredjenju sa placebo grupom u kojoj se ovaj skor pogoršavao /70/. TEMPO studija je ispitivala efikasnost monoterapije rasagilinom tokom 26 nedelja, efekat primene 1 mg rasagilina dnevno, 2 mg rasagilina i efekat placeba kod pacijenta u ranoj fazi PB koji nisu prethodno primali antiparkinsonske lekove ili antiholinergike. Posle 26 nedelja signifikantno poboljšanje ukupnog UPDRS skora, ADL i motornog skora bilo je primećeno kod obe grupe pacijenata sa rasagilinom u poređenju sa placeboom /71/. ADAGIO studija, koja je obuhvatila 1176 novodijagnostikovanih pacijenata sa PB pokazala je da primena 1 mg rasagilina može modifikovati tok bolesti nakon 72 nedelje terapije a 2 mg rasagilina nije ispoljio takav efekat /72/

2. Terapija L-dopom

I pored sve većeg broja dostupnih lekova L-dopa, i posle 40 godina, ostaje i dalje najefikasniji lek za lečenje PB. Međutim, dugotrajna upotreba L-dope je povezana sa neželjenim efektima pre svega fluktuacijama motornog odgovora i diskinezijama /68,69/. Do sada nijedna studija nije pokazala neurotoskični efekat L-dope i negativan uticaj na progresiju bolesti, a sve je veći broj zagovornika koncepta da dopaminergička terapija pozitivno deluje na već postojeće kompenzatorne mehanizme, a pored jasnog simptomatskog efekta moguća neuroprotektivna uloga kod ranog započinjanja terapije L-dopom nije još nedvosmisleno dokazana. Kako intaktni dopaminergički neuroni u uslovima nedostatka dopamina počinju da produkuju dopamin u većim količinama dolazi do povećanja oksidativnog stresa i ubrzanja smrti ovih neurona, pa u tom smislu

rana korekcija dopaminergičkog deficita u bazalnim ganglijama primenom antiparkinsonskih lekova ima za cilj da spreči kompenzatorne procese koji dovode do ubrzanja degenerativnog procesa /73/. U velikoj multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je ispitivala neurotoksičnost L-dope (ELLDOPA studija), pacijenti su bili podeljeni u četiri grupe, tri grupe sa različitim dozama L-dope (150 mg/dan, 300 mg/dan i 600 mg/dan), novodijagnostikovani pacijenti sa PB, prethodno bez terapije i placebo grupa /74,75/. Nakon 42 nedelja terapije koja je uključivala i praćenje od 2 nedelje bez terapije, pokazano je da je klinički skor u sve tri grupe pacijenata, bio bolji ne samo u toku lečenja već i dve nedelje nakon obustavljanja terapije u poređenju sa placebo grupom /74,75/. I pored realne mogućnosti da se radi o produženom simptomatskom efektu leka, studija nije potvrdila hipotezu o neurotoksičnosti L-dope. Iako je veća doza L-dope(600 mg/dan) bila efikasnija, incidenca diskinezija je bila značajno veća u poređenju sa placebom (16.5% u odnosu na 3.3%), dok se pri manjim dozama učestalost komplikacija nije razlikovala od placebo grupe /74,75/. U grupi koja je primala 600 mg/dnevno L-dope, posle prekida terapije od dve nedelje, nije registrovano značajno pogoršanje bolesti. Takođe u ovoj grupu je zabeležena značajno niža incidenca fraktura i bolova u nogama u poređenju sa placebom. Ali nauzeja, infekcije, hipertermija, glavobolje su bile značajno češće pri dozi od 600 mg L-dope /74,75./ Pomoću PET-a praćen je denzitet strijatnog dopaminskog transportera (DAT), kao markera integriteta nigrostrijatnih neurona. Pacijenta koji su dobijali L-dopu imali su, smanjenje u velikom stepenu, vezivanja radioaktivnog analoga dopamina u presinaptičkim nervnim završecima, što može ukazivati na smanjenje njihovog broja usled neurotoksičnog efekta L-dope ali to može biti i znak farmakološkog dejstva L-dope na dopaminski transporter /74,75/.

3. Terapija agonistima dopaminskih receptora (ADR)

Pokazano je da monoterapija agonistima dopaminskih receptora (ADR) značajno poboljšava motorno funkcionisanje i kvalitet života u ranim fazama PB /68/. Pacijenti koji su lečeni kabergolinom, ropinirolom i pramipeksolom imaju manje motornih komplikacija (“wearing off”, diskinezije, “on-off”, motorne fluktuacije) nego pacijenti lečeni levodopom posle 2.5 godine praćenja /76,77,78/. Takođe pacijenti koji su lečeni ADR imaju veću učestalost halucinacija, somnolencije i otoka nogu u poredjenju sa L-

dopom /68/. Terapijski efekat ADR iako manji ipak je uporediv sa efikasnošću L-dope, jer iako pacijenti na terapiji sa L-dopom imaju bolje kliničke skorove merene UPDRS skalom, u pogledu kvaliteta života i svakodnevnih aktivnosti nije zabeležena značajna razlika između ADR i L-dope u početnim fazama bolesti /76,77,78/.

Efikasnost monoterapije pramipeksolom potvrđena je u multicentričnoj, randomiziranoj, duplo slepoj studiji kod pacijenata sa ranom PB, pri čemu je pacijentima bilo dozvoljeno da primaju selegilin. Posle 31 nedelje, grupa koja je primala pramipeksol, srednja doza od 3.8 mg, imala je značajno poboljšanje UPDRS motornog skora u odnosu na placebo /79/. U drugoj studiji, Parkinson Study Group, posle 10 nedelja terapije pramipeksolom u dozi 1.5 mg, 3 mg ili 4,5 mg/dan došlo je do poboljšanja primarnog ukupnog UPDRS skora u poređenju sa placebo (5.9-7.0 poena sa pramipeksol grupu i 0.9 za placebo grupu, $p < 0.0005$) /80/.

Efikasnost ropinirola pokazana je u dve multicentrične studije, gde je prva studija trajala 6 meseci i doza od 15.7 mg/dan značajno je popravljala ukupni UPDRS skor u poređenju sa placebo, ali posle 6 meseci 11% pacijenta sa ropinirolom zahtevalo je uvođenje L-dope u poređenju sa 29% u placebo grupi /81/. U drugoj multicentričnoj, randomiziranoj, duplo slepoj studiji nije bilo značajne razlike u ukupnom UPDRS skor u toku 36 nedelja, između pacijenta koji su primali ropinirol sa produženim oslobađanjem i ropinirol sa brzim oslobađanjem /82/.

U PB ranog početka rotigotin kao transdermalni flaster se primenjuje u dozu od 6-8 mg/24 sata. Parkinson Study Group je pokazala da primena rotiginina u dozi 6-8 mg/24 sata, u toku 11 nedelja, izaziva značajno poboljšanje UPDRS, ADL i motornog skora u odnosu na placebo /83/.

U jednoj studiji pomoću meta analize upoređivan je efekat pramipeksola i ropinirola i to srednja doza ropinirola od 15.5, 7.4, 5.3 mg/dnevno sa srednjom dozom pramipeksola od 6 mg, 3.8 mg i 4.5 mg/dnevno, pri čemu je primena ropinirola bila vezana sa većim rizikom od hipotenzije i somnolencije u odnosu na placebo i pramipeksol, a pramipeksola sa većim rizikom za razvoj halucinacija u odnosu na placebo i ropinirol /84/.

Opšte je priznato da se kod pacijenata starijeg uzrasta (65-70 godina), kod kojih postoji izražen kognitivni deficit, prednost daje preparatima L-dopa jer su efikasniji i manji je rizik od pojave ortostatske hipotenzije, otoka nogu, halucinacija. Uzimajući u

obzir dosadašnja ispitivanja, preparati L-dope mogu biti prepisivani pacijentima sa PB kao preparati prvog izbora u svim uzrasnim grupama. Kada PB počinje u mlađem uzrastu (45-50 godina), kod kojih se fluktuacije i diskinezije češće javljaju i imaju teži tok, primeni ADR se daje prednost /85/. U III stadijumu bolesti, po Hoehn-Yahru, kada kod pacijenata postoji posturalna nestabilnost primena ADR u kombinaciji sa amantadinom, selegilinom u većini slučajeva je neefikasna i zahteva primenu L-dope. Prema tome izbor optimalnog preparata za lečenje PB zavisi u prvom redu od težine bolesti i njenog uticaja na svakodnevnu aktivnost pacijenta.

X. Terapijske komplikacije

Kako degenerativni proces napreduje primena dopaminergičke terapije postaje neophodna jer popravља transmitterski deficit, a L-dopa i posle četiri decenije, ostaje zlatni standard u lečenju i kontroli motornih simptoma. Ali dugotrajna terapija L-dopom izaziva i brojne komplikacije kao što su fluktuacije terapijskog odgovora, diskinezije, neuropsihijatrijske komplikacije /85/. Prvi opis diskinezija dao je Cotzias sa saradnicima. kod pacijenta kojih su bili prvo uspešno lečeni L-dopom /86/. Diskinezije koje su potom opisivane bile su veoma učestale, različito su se ispoljavale i ograničavale su lečenje PB. U početku je opisivano da su diskinezije bile vezane za najviše nivoe L-dope u plazmi a potom su opisane i bifazične diskinezije i rana jutarnja distonija.

Levodopom indukovane diskinezije (LID) ima oko 40% pacijenata posle petogodišnjeg lečenja L-dopom, 89% pacijenata posle 10 godina i 94% pacijenata posle 15 godina lečenja L-dopom /87,88/.

Sa napredovanjem bolesti efektivnost L-dope se smanjuje usled daljeg progresivnog gubitka nigrostrijatnih neurona. Jedan od prvih dokaza za to je postepeno skraćenje trajanja dejstva pojedinačne doze L-dope, što se označava kao “wearing off” fenomen, koji je često udružen sa početkom pojave LID /89/. LID se ispoljavaju kao nevoljni horeiformni ili distonički (hiperkinetski) pokreti, koji mogu zahvatiti bilo koji deo tela ali češće su zahvaćeni noge ili vrat /89/. Razlikuju se tri glavna podtipa LID /3,89/:

- Interdozne diskinezije ili diskinezije pri najvišim koncentracijama L-dope u plazmi “peak of dose” (uglavnom se prvo ispoljavaju i njihova pojava se

poklapa sa maksimalnim antiparkinsonim učinkom L-dope). To su obično stereotipni horeički pokreti šaka, ruku, nogu i lica, a oko 10% pacijenta ima distoniju (oromandibularna distonija, tortikolis, inverzija stopala, bolne fleksije ili ekstenzije palca). Balistički pokreti takodje mogu biti prisutni /3/. Sa vremenom je ova faza nevoljnih pokreta sve duža da bi se na kraju LID manifestovale tokom “on” perioda;

- “Off” diskinezije se javljaju kada je nivo L-dope u plazmi veoma nizak. One se često manifestuju bolovima ili grčevima u nogama, bolnim fleksijama ili ekstenzijama palčeva (strijatni palac) ili tipičnom distonijom stopala koja se uglavnom javlja u jutarnjim satima;
- Bifazične diskinezije se ređe javljaju i nastaju kada nivo L-dope u plazmi raste ili opada, a manifestuju se kratkotrajnim (5-10 minuta) horeiformnim pokretima ili akatizijom. Između ove dve epizode stanje parkinsonizma je najbolje kontrolisano.

Dužina terapije L-dopom, težina bolesti, uzrast kada počinje PB, doza L-dope, inicijalna doza L-dope, su faktori za koje je dokazano da značajno utiču na razvoj LID /85/.

Uzrast kada počinje PB je važan faktor koji utiče na razvoj LID: posle 5 godina lečenja L-dopom više od 50% pacijenata ima diskinezije kada PB počinje između 40-59 godina, 26% kada PB počinje od 60-69 godine i 16% kada PB počinje posle 70 godina /85/. Prema tome pacijenti sa PB ranog početka razvijaju češće diskinezije od pacijenata sa PB kasnog početka. U nastanku PB ranog početka, genetski faktori imaju značajnu ulogu, pa je veoma teško odvojeno proceniti njihov uticaj na uzrast početka PB i rizik za razvoj diskinezija kod genetski definisane PB /90/.

Doza L-dopa je važan faktor u nastanku LID, što je pokazala ELLDOPA studija. Iako je veća doza L-dope (600 mg/dan) bila efikasnija, incidenca diskinezija je bila značajno veća u poređenju sa placebom (16.5% u poredjenju sa 3.3%), dok se pri manjim dozama učestalost komplikacija nije razlikovala od placebo grupe, što je potvrda da je doza L-dope važan faktor rizika za razvoj LID/74,75/.

Intermitentna primena L-dope povećava rizik za razvoj LID u poređenju sa kontinuiranom dopaminergičkom stimulacijom (CDS), pokazano je na primatima u uznapredovaloj PB, kod kojih je PB izazvana sa 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-

tetrahidropiridinom (MPTP) /91/. LID mogu nastati i kod normalnih primata kada se L-dopa primenjuje pulsatilno u velikim dozama /91/. Prema tome jedna od strategija za prevenciju LID je redukcija pulsatilne L-dopa stimulacije jer se na taj način redukuju inicijalni mehanizmi koji su osnova za razvoj diskinezija /89/.

Početak kliničkih simptoma PB vezuje se za nedostatak kompenzatornih mehanizama /89/. Razvoj nigrostrijatne denervacije, potvrđene na animalnom modelu, i napredovanje PB udruženi su sa bržim nastankom težih diskinezija kod obolelih koje nastaju posle uvođena L-dopa u terapiju /89,92/.

U ispitivanju "CALM Cohort" upoređivan je efekat pramipeksola sa L-dopom, kao inicijalne terapije PB, i njihov uticaj na razvoj motornih fluktuacija /93/. Ispitivanje je uključilo 222 pacijenta koji su bili praćeni tokom 6 godina. Više od 90% pacijenta, nezavisno od inicijalne terapije na kraju ispitivanja je primalo preparate L-dope /93/. Verovatno da iz tog razloga nije bilo statistički značajne razlika između UPDRS skora za motorne funkcije i ALD između grupa sa pramipeksolom i L-dopom. Ali motorne komplikacije češće su se javljale kod pacijenata koji su primali L-dopu nego pramipeksol, pa je „wearing off“ imalo 58% odnosno 44% a diskinezije 36% odnosno 20% /93/. Dnevna pospanost i otoci nogu značajno češće su se javljala kod pacijenata koji su na početku dobijali pramipeksol /93/. Prema tome prednost primene pramipeksola je manja učestalost motornih komplikacija. Ali broj pacijenata koji je imao diskinezije, koje dovode do onesposobljenosti i umereno narušavaju svakodnevnu aktivnost, bio je mali i nije se razlikovao u grupama sa pramipeksolom i L-dopom /93/.

Nedavna studija koja je pratila pacijente tokom 10 godina koji su inicijalno lečeni ropinirolom ili L-dopom pokazala je značajno nižu incidencu za razvoj diskinezija i značajno duže srednje vreme za razvoj diskinezija u grupi sa ropinirolom /94/. Istovremeno između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlike za onesposobljavajuće diskinezije /94/. Kao i kod pramipeksola na kraju ispitivanja više od 93% pacijenata koji su inicijalno lečeni ropinirolom zahtevalo je uvođenje L-dope, a u pogledu ADL i motorne funkcije nije bilo razlike između grupa /94/.

Ergotaminske dopaminske agoniste generalno treba izbegavati jer postoji mišljenje da njihova dugogodišnja primena dovodi do pulmonalne i valvularne fibroze, ali i zbog nedavno završenih istraživanja koja su pokazala da u pogledu diskinezija nema značajne razlike između grupa sa bromokriptinom i L-dopom /95/.

Osim nedvosimeslene uloge L-dope u nastanku diskinezija izgleda da postoje i neki drugi faktori koji utiču na nastanak LID. Tako se na primer, navodi, povezanost LID i nekih genetskih polimorfizama koji utiču na dopaminergičku transmisiju ili su vezani za sinaptičku plastičnost /96/. Postoje studije koje ukazuju da su specifični aleli gena za dopaminski transporter (VNTR-DAT) prediktori za razvoj LID kod pacijenta koji su lečeni L-dopom /97/. Takođe određene monogene forme PB (PARK2 i PARK8) imaju veći rizik za razvoj motornih komplikacija, a verovatna je i uloga polimorfizma u genu za opioidni receptor /90/. U nekim ispitivanjima je pokazano da introni polimorfizam u DRD2 redukuje rizik za razvoj „peak od dose“ diskinezija samo kod muškaraca /96/. Takođe postoje podaci da se LID razvijaju usled aberantne sinaptičke plastičnosti na koju može uticati promena u oslobadjanju brain-derived neurotrophic factora, (BDNF), čiji funkcionalni polimorfizam val66met, utiče na vreme nastanka LID kod pacijenta sa PB /98/. Ove opservacije potrebno je potvrditi u ispitivanjima na većem broju pacijenata /96/.

Neuronalni mehanizmi za razvoj LID nisu još potpuno poznati. Dopamin aktivira direktni put preko D1 receptora a inhibira indirektni put preko D2 receptora. Kod PB progresivni gubitak dopaminergičkih neurona u SNpc, dovodi do poremećaja ravnoteže između direktnog i indirektnog puta i abnormalne aktivacije GPi, a usled produžene toničke inhibicije motornog talamusa blokira se aktivnost suplementarne motorne areae. Hronična primena L-dope, predpostavlja se može indukovati nastanak diskinezija jer se smanjuje inhibitorski uticaj na talamokortikalne neurone, a kortikalne motorne aree su prekomerno aktivne /99/. Studije na primatima, ukazuju da je, u normalnim okolnostima, metabolička aktivnost nukleusa ventralis anterior i nukleusa thalami anterior, regiona talamusa koji primaju impulse iz GPi, značajno smanjena a kod LID povećana /99/. U tom smislu palidotomija kod pacijenata sa PB smanjuje LID /100/. Međutim patofiziološki mehanizmi za nastanka LID su očigledno daleko složeniji.

Strijaturno je glavna prijemna struktura bazalnih ganglija a trnasti neuroni srednje veličine (MSN-s), koji kao transmiter sadrže GABA-u su osnovni funkcionalni element strijaturno /101/. Strijaturni dopaminergički neuroni su povezani sa glutamatergičkim kortikostrijaturnim neuronima sinapsama MSN-s koji su deo direktnog strijaturnog puta /89/. Dalja modulacija dopaminergičke transmisije na ove ćelije se odvija preko

adenozin A2A i glutamatnih receptora /89/. MSN-s izgleda imaju centralno mestu u nastanku LID a poremećaj oslobađanja dopamina, postsinaptička receptorska internalizacija i oštećena sinaptička plastičnost verovatno utiču na poremećaj funkcije ovih neurona /89,101/.

Aberantna neuroplastičnost kortikostrijatne sinapse usled dugotrajne pulsativne, ne-fiziološke, stimulacije dopaminergičkih strijatnih neurona je najvažniji faktor u nastanku LID /102/. Plastičnost mozga, u centralnom nervnom sistemu, se karakteriše na više različitih nivoa /103/. Na ćelijskom nivou, to je promena broja i/ili snage sinapsi što na nivou neuronskih mreža ima za posledicu reorganizaciju reprezentativnih mapa /103/. Na sinaptičkom nivou, plastičnost se odnosi na povećanje spinalnih dendritskih formacija, njihovo remodelisanje, regulaciju kalcijumskih kanala, promenu transporta NMDA i AMPA receptora /103/. Primer plastičnosti na ćelijskom nivou je dugotrajna potencijacija (long-term - LTP), koja je izraz dugotrajnog povećanja sinaptičke snage, između dva neurona, nastale usled stimulacije, visokim frekvencama, presinaptičkog ekscitatornog puta /104/. Za proučavanje plastičnosti, kod ljudi, preko neuronskih mreža koristi se više metoda. Uobičajeno primeri su transkranijana magnetna stimulacija (TMS) i direktna transkranijalna stimulacija strujom (tDCS) /102/. Ove tehnike se koriste da se ispita kortikalna ekscitabilnost, kratak interval kortikalne inhibicije (SICI), intrakortikalna facilitacija (ICF) koji sa asocijativnom stimulacijom (PAS), obrazuju mape veličine i smera pokreta mete /105/. Primer fiziološke plastičnosti predstavlja serijsko merenje SICI ili ICF. Motorna mapa se može ocenjivati pomoću TMS, merenjem motornog evociranog potencijala (MEP) u razmaku od 1 cm duž mreže koja je postavljena iznad glave, u cilju procene kratkoročne plastičnosti /106/. Druga motorna TMS paradigma podrazumeva stimulaciju onih mesta u korteksu koji kontrolišu pokrete određenih delova tela, na primer pokrete palca, i merenje smera pokreta a zatim trening. Posle treninga, pri TMS stimulaciji istih mesta dobija se više evociranih motornih pokreta palca u pravcu obuke /103/. Na animalnim modelima autori su ustanovili da je obuka u svakom specifičnom zadatku različita i da se menja kortikalna prezentacija pokreta, pa ako kao zadatak postoji vežbanje palca to je specifično asocijativno sa povećanjem prezentacije pokreta prstiju a ako je zadatak vežbanje podlaktice onda je to povezano sa povećanjem predstavljanja pokreta podlaktice /103/. Smatra se da je poboljšanje u izvršavanju zadataka posledica

ekspanzije mapa pokreta i sinaptogeneze /103/. Više studija ukazuje da posle moždanog udara pacijenti sa većim kapacitetom za sinaptičku plastičnost, dendritsko grananje, sintezu proteina i RNA, obrazovanje sinapsi, fiziološke promene i reorganizaciju mapa, imaju veću verovatnoću za bolji oporavak /103/

Sklonost za razvoj LID može biti uslovljena i individualnim osobinama faktora koju kontrolišu plastičnost. Do sada je otkriveno oko 50 različitih faktora rasta u nervnom sistemu, koji su podeljeni u različite grupe. Jedna od njih je i grupa „klasičnih“ neurotrofnih faktora kojoj pripadaju faktor rasta nerava (nerve growth factor - NFG), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrofin 3 (NT3) i neurotrofin 4 (NT4) /107/. Svaki od faktora rasta utiče na opstanak, rast, sazrevanje različitih podtipova neurona u toku embrionalnog razvoja nervnog sistema. Osim toga neki od faktora rasta kao što su neurotrofin „klasična“, grupa i BDNF utiču na funkciju neurona i u odrasloj dobi /107/.

B. BRAIN-DERIVED NEUROTROPIC FACTOR (BDNF)

Yves Barde i Hans Thoenen su prvi otkrili BDNF 1982 godine /107/. BDNF je poput drugih faktora neurotrofnih grupa, sintetizovan iz pre-pro forme koja sadrži 247 aminokiselina /107/. Pro-BDNF je zrelo pakovanje koje se nalazi u sekretornim vezikulama i potom se oslobađa iz neurona bilo aktivno-zavisnim oslobađanjem ili sekrecijom. Više istraživanja ukazuju da je BDNF bitan u održavanju normalnih fizioloških procesa u intaktnom mozgu odraslih. On ima glavnu ulogu u modulaciji neuronalnih struktura, rastu, diferencijaciji, funkciji, opstanku, apoptozi neurona, dendritskom grananju i morfologiji spinalnih dendrita, olakšava LTP, jača sinaptičku transmisiju, posrednik je u plastičnosti, utiče na proces učenja i pamćenja /103,107/.

BDNF utiče na kortikalnu plastičnost bilo direktno, preko modulacije ćelijskih procesa ili indirektno preko modulacije drugih procesa koji utiču na plastičnost. Direktna uloga BDNF podrazumeva njegove kratkoročne i dugoročne uticaje /103/. Nakon što se oslobodi BDNF može brzo depolarizovati postsinaptičke neurone i uzrokovati kratkoročne efekte na postsinaptičke jonske kanale i NMDA receptore. Potenciranje ekscitatorne sinaptičke transmisije se ostvaruje oslobađanjem presinaptičkih neurotransmitera /108/. Dugoročno BDNF može izazvati trajne promene

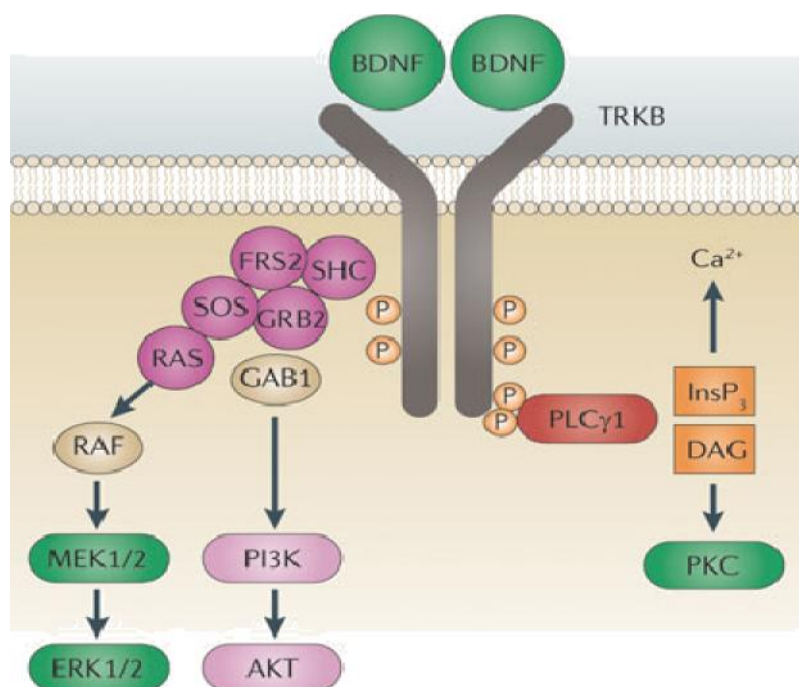
u sinaptičkoj plastičnosti, produkciji i nadražljivosti neurotransmitera i neuropeptida /103/.

Sniženje nivoa BDNF i tkivu mozga udruženo je mnogobrojnim funkcionalnih deficitima čime se i objašnjava uloga BDNF. Miševi, nosioci mutacije u BDNF genu, ne uspeavaju da obrazuju nove sinapse a u somatosenzornom korteksu modifikovana je ravnoteža između ekscitatornih i inhibitornih sinapsi, u odnosu na kontrolnu grupu /108/. Inhibicija BDNF preko nokaut gena ili infuzijom antisense BDNF narušava prostorno pamćenje i učenje kod glodara a blokada BDNF u hipokampusu anulira korist od kognitivnog vežbanja /109/. Injekcija oligonukleotida i antagonista receptora ili antitela receptora BDNF unutar motornog korteksa inhibirala bi funkciju BDNF i dovela do oštećenja motornih programa i poremetila kortikalnu organizaciju /110/. Naknadna aplikacija ekzogenog BDNF u motornom korteksu može delimično da povрати stečene motorne veštine i prezentaciju kortikalnih motornih pokreta što naglašava ulogu BDNF u modulaciji funkcionalne organizacije korteksa /103/.

Kod pacova nivo BDNF, proteina i mRNA povećava se, u hipokampusu, kao odgovor na prostorno učenje i strah, pri čemu u amigdali nivo BDNF raste kao odgovor na kontekstualni strah /103/. Takođe, studije sa glodarima su pokazale da nivo BDNF u motornom korteksu raste kao odgovor na motorno učenje /103/. Kod majmuna, kao odgovor na motorno učenje dolazi do reorganizacije motorne mape što se povezuje sa region-specifičnim ekspresijom BDNF, što ukazuje da je BDNF sposoban da promeni kortikalne veze na veoma specifičnom nivou kao odgovor na iskustvo /111/.

Gen BDNF se sastoji od 11 ekzona i 9 funkcionalnih promotora. Funkcionalni single-nukleotidni polimorfizam /SNP/ identifikovan je u BDNF genu, gde se G menja na A u 196 poziciji nukleotida, što dovodi do ne-konzervativne aminoacidne zamene valina na metionin u poziciji 66 /val66met/, u kodirajućem ekzonu gena BDNF/103/. Oko 30-50% populacije su ili homozigoti (met/met) ili heterozigoti (val/met) za val66met polimorfizam /112/. Ovaj polimorfizam se nalazi u 5' domenu, oblast BDNF gena koja kodira prekursori peptid pro-BDNF koji se posle oslobađanja iz neurona, pod uticajem enzima plazmina ili metaloproteinaza cepa /pro-oblast, domen pro-BDNF/ i na taj način nastaje zreo BDNF /103/. Kao takav ovaj polimorfizam ne utiče na funkciju i oslobađanje zreog BDNF ali se intracelularni transport za pro-BDNF dramatično menja i snižena je aktivno-zavisna sekrecije BDNF /113/. U BDNF genu

nalazi se još jedan polimorfizam C270T u 5' nekodirajućem regionu, 1 intronu, ali je njegov uticaj na ekspresiju BDNF nepoznat /114/. Pored toga postoji „GT repeat polimorfizam“, u 10 intronu, koji se takodje zove BDNF GT(n) polimorfizam pri čemu su nedavne studije pokazale da ovaj polimorfizam nije prosto ponavljanje „GT“, već je to polimorfizam kompleksne strukture koji sadrži tri tipa dinukleotidnih ponovaka, segmente insercije, delecije i nukleotidne zamene koje daju ukupno 23 nove alelne varijacije /114/.



Nature Reviews | Drug Discovery

Slika3. Receptori brain-derived neurotrophic faktora /107/

FRS2-fibroblast growth factor receptor 2; GAB1, GRB2-associated binding protein 1; GRB2- growth factor receptor-bound protein 2; PKC- protein kinase C; SHC- SH2 domain protein C3.

Protein BDNF je široko rasprostranjen u odraslom tkivu mozga i to u skoro svim kortikalnim areama kao i u nekoliko regiona subkorteksa i kičmene moždine /107/. BDNF je vezan za dva tipa receptora različite klase: tropomyosin-relates kineses receptor tipa B /TRKB/, pripada tropomyosin-related kineses klasi /TRK/ i p75 receptor iz klase tumour necrosis factor /TNF/ (slika3) /107/. TRKB je ključni receptor za BDNF, u mozgu odraslih, i nalazi se u korteksu, hipokampusu, jedrima moždanog stabla,

kičmene moždine pri čemu je ekspresija p75 značajno ograničena, u zreom uzrastu, na prednje bazalne holinergičke neurone i nekoliko kortikalnih neurona /115/. Vezivanje BDNF za TRKB na transmembrani (kako je pokazano na slici 3) dovodi do dimerizacije i autofosforilacije na mestu tirozina, što dovodi do aktivacije nekoliko adaptera proteina. Put MEK–ERK tokom razvoja podržava neuronalni opstanak, celularnu diferencijaciju, a u mozgu odraslih sinaptičku plastičnost, strukturu i funkcionisanje neurona /107,116/. Aktivacija PLC γ 1 preko inositol-1,4,5- triphosphate (InsP $_3$) i diacilglicerola (DAG), dovodi do mobilizacije rezervi kalcijuma i aktiviranja kalcijum-zavisnih protein kinaza koje utiču na sinaptičku plastičnost /107/. Lokalno oslobađanje BDNF takodje može izazvati brz efekat na sinapsi preko jonskih kanala /107/.

Val66met polimorfizam BDNF gena je povezan za poremećajem kortikalne morfologije kako su pokazale strukturalne MRI studije. Kod zdravih ljudi met alel, ovog polimorfizma, je bio udružen sa smanjenjem volumena sive mase u temporalnom, okcipitalnom i prefrontalnom korteksu i u hipokampusu /117/. U azijskoj poulaciji met alel je bio udružen sa smanjenjem volumena parahipokampalnih girusa i nukleusa kaudatusa /103/. Nastanak volumetrijskih razlika se povezuje sa kombinacijom promena uključujući smanjenje dentritske razgranatosti, smanjenje broja neurona, povećanje smrtnosti ćelija ili smanjenje neurogeneze tokom razvoja ili starenja /103/.

Polimorfizam val66met gena BDNF udružen je i sa bihejvioralnim poremećajima, prvenstveno u domenu hipokampusno-zavisne memorije /103/. Pokazano je da nosioci met alela (bilo u heterozigotnom ili homozigotnom stanju) u poređenju sa genotipom val/val, pokazuju lošije rezultate u oblasti epizodične memorije, a u odnosu na klasične zadatke, koji manje zavise od hipokampusu, kao što su učenje reči, semantičko pamćenje, verbalno pamćenje, ekzekutivne funkcije, nije bilo razlike /118/.

Kleim i saradnici su ispitivali uticaj polimorfizma val/66/met na plastičnost u motornom korteksu pomoću TMS. Dok individue u različitim genotipskim grupama za BDNF pokazuju sličnu organizaciju motornih mapa, nosioci met alela imali su redukciju kratkoročno stečene zavisne plastičnosti /119/. Slični rezultati dobijeni su u studiji McHughen pomoću fMRI. Postoje dokazi koji govore u prilog uloge BDNF u oporavku CNS nakon moždanog udara, traumatskog oštećenja mozga i kičmene moždine i kod Alzeheimerove bolesti. Met alel je bio asociiran sa lošijim ishodom nakon

subarahnoidalne hemoragije i lošijim rezultatima na testovima za pamćenje i učenje kod osoba koje nisu imale cerebralno oštećenje /103/.

Ranije studije su pokazale da BDNF poboljšava opstanak dopaminergičkih neurona u mezencefalonu a sniženje ekspresije BDNF mRNA i proteina u substanciji nigri kod pacijenta sa PB ukazuje na značaj BDNF u etiologiji i patogenezi PB /120/. Infuzija sa oligonukleotidima inhibira ekspresiju BDNF i uzrok je gubitka dopaminergičkih neurona /121/. Kao potvrda značaja BDNF je i činjenica da je on potreban za održavanje adekvatnog broja dopaminergičkih neurona i upravo njihova degeneracija se dovodi u vezu sa smanjenjem biosinteze BDNF /121/. U nedavnim studijama je pokazano da nokaut miševi za dopaminski transporter imaju značajno smanjenu ekspresiju BDNF u frontalnom korteksu i značajno sniženje sadržaja dopamina u strijatumu /121/. Sniženje nivoa BDNF u ovim regionima može da utiče i na opstanak neurona u drugim strukturama kao što je strijatum gde se BDNF anterogradno transportuje. Parcijalna delecija TRKB receptora, koji ima visok afinitet vezivanja za BDNF, dovodi do smanjenja broja neurona u substanciji nigra starih miševa što uporedo sa smanjenom ekspresijom tirozin hidroksilaze i formiranjem α -sinuklein depozita, govori o uticaju BDNF na nigrostrijatne dopaminergičke neurone tokom starenja /121/.

Meta analiza, koja je objedinila šest studija u populacija Evrope i istočne Azije, pokazala je da se val66met polimorfizam BDNF gena, češće javlja kod porodične PB koja počinje u starijem uzrastu ali nema potvrde da je on faktor rizika za idiopatsku PB /122,123/. Takođe nema jasne potvrde da ovaj polimorfizam ima uticaja na kliničku sliku PB.

Sa druge strane uticaj BDNF na motorne funkcije, sugerise da bi udruženost polimorfizma val66met i redukcija stečeno-zavisne plastičnosti, u motornom korteksu kod zdravih osoba, moglo imati ulogu u razvoju diskinezija kod pacijenta sa PB /119/. U skladu sa ovim postoje podaci da je BDNF zavisna ekspresija za dopaminski receptor D3 neophodna za razvoj LID u animalnom modelu /124/. Disfunkcija motornih i kognitivnih funkcija je značajna klinička manifestacija PB, međutim da li su one modifikovane usled polimorfizma val66met BDNF gena, nije poznato. Takođe nije jasno da li nivo BDNF utiče na psihijatrijske simptome u PB /124/.

RADNA HIPOTEZA

Polimorfizam BDNF gena je faktor rizika za nastanak diskinezija. Nosioci met alela polimorfizma val66met BDNF gena su u većem riziku da razviju ranije i teže diskinezije.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitivanje učestalosti val66met polimorfizma gena BDNF kod pacijenata sa PB
2. Utvrđivanje tipa, vremena javljanja i učestalosti diskinezija u obolelih sa PB
3. Izdvajanje parametara koji najznačajnije doprinose pojavi diskinezija u obolelih sa PB
4. Ispitivanje uticaja val66met polimorfizma BDNF gena na učestalost, vreme pojave i težinu diskinezija

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 177 bolesnika sa PB, koji su regrutovani na Neurološkoj klinici KCS (Beograd) tokom 2009.-2011. godine. Dijagnoza PB postavljena je prema prethodno publikovanim kriterijumima Warda i Gibba /125/.

Kod svih bolesnika podaci su dobijeni u skladu za tu priliku specijalno konstruisanim upitnikom koji je obuhvatao najznačajnije kliničko-demografske parametre: aktuelni uzrast, starost na početku PB, pol, dužinu trajanja PB, inicijalne simptome bolesti, porodičnu anamenu, dužinu bolesti pre uvođenja L-dope kao i stadijum bolesti u momentu uvođenja L-dope; inicijalnu dozu L-dope, dužina lečenja i aktuelnu dozu L-dope, tip primenjivanih antiparkinsonskih lekova i njihove doze kao i ekvivalentne doze L-dope računane prema metodi Tomlinsona i sar. /126/. Ekvivalentna doza L-dope = L-dopa (x1.2 COMT inhibitor) (x1.2 za 10 mg selegilina ili x1.1 za 5 mg selegilina) + (pramipeksol x400) + (ropinirol x40) + (cabergolin x160) + (pergolid x200) + (bromokriptin x10) /126/. Deo upitnika odnosio se na diskinezije: vreme nastanka odnosno latencu od početka bolesti do pojave diskinezija i latencu od početka terapije L-dopom do pojave diskinezija, vreme pojave nevoljnih pokreta u odnosu na vreme uzimanje dopaminomimetskih lekova (*peak of dose, end of dose, bifazične diskinezije*), tip nevoljnih pokreta (*horeički, distonički, balistički*), dužinu trajanja i stepen onesposobljenosti uzrokovan diskinezijama, tip antiparkinsonske terapije pri kojoj su se pojavile diskinezije i vreme nastanka motornih fluktuacija.

Težina PB procenjena je pomoću Unifikovane skale za procenu težine PB (UPDRS) /127/. Ona se sastoji od 42 stavke koje se ocenjuju na osnovu razgovora, kliničkog posmatranja i neurološkog pregleda obolelog. Ova skala omogućava da se na objektivni način prati napredovanje simptoma PB ili ocenjuje efikasnost primenjivanih antiparkinsonskih lekova. Ukupan skor na skali je 199 što označava tešku invalidnost obolelih od PB. Testiranja su obavljena u „on“ fazi-faza u kojoj je kod obolelog postignuto optimalno dejstvo lekova i motorno poboljšanje. Prvi deo UPDRS skale se odnosi na kognitivni status, ponašanja i raspoloženja, sadrži ukupno četiri stavke koje se ocenjuju od 0 do 4 a maksimalni skor je 16. UPDRS II obuhvata svakodnevne aktivnosti bolesnika: govor, salivaciju, gutanje, rukopis, košišćenje pribora, oblačenje, higijenu, okretanje u krevetu, padove, motorne blokove tokom hoda, hod, tremor i senzorne smetnje (mravinjanje, trnjenje i bolove). Ovaj deo ima 13 pitanja koja se

takođe boduju od 0-4 u zavisnosti od ispoljenosti simptoma pri čemu je maksimalni skor 52. Treći deo UPDRS obuhvata ispitivanje motornih funkcija čiji maksimalni skor iznosi ukupno 108. On podrazumeva ispitivanje govora, izraza lica, tremora u miru (odvojeno procena za lice, usne, bradu, ekstremitete), akcionog tremora ruku, rigiditeta (posebno vrata i ekstremiteta), test brzog dodirivanja prstiju „finger taps“, na levoj i desnoj ruci, pokreta šaka, brzih pokreta pronacije i supinacije ruku, step testa, ustajanja iz stolice, položaja tela, hoda, posturalne stabilnosti i bradikineze i hipokineze tela. Komplikacije terapije su četvrti deo UPRS skale, sadrže tri segmenta. Prvi segment uključuje četiri stavke vezane za nevoljne pokreta: trajanje nevoljnih pokreta (dan je podeljen u četiri segmenta, ocenjivanje je u procentima), stepen onesposobljenosti, bolnost diskinezija i prisustvo jutarnje distonije. Drugi deo su kliničke fluktuacije i takođe se sastoji iz četiri stavke: pojava predvidljivih i nepredvidljivih „off“ u odnosu na vreme uzimanja lekova, nagli razvoj „off“ feneomena i procenat „off“ faze u toku dana. Treći deo su druge komplikacije, mučnina, poremećaji spavanja i ortostatska hipotenzija.

Za određivanje stadijuma bolesti korišćen je sistem Hoehn i Yahr u „on“ i „off“ fazi bolesti (H-Y) /128/. Napredovanje bolesti prema H-Y skali u korelaciji je sa pogoršanjem motornih simptoma bolesti, pogoršanjem kvaliteta života i gubitkom dopaminergičkih neurona. Ova modifikovana skala obuhvata pet stadijuma bolesti gde je prvi stadijum unilateralna bolest, drugi obostrana bolest ali bez poremećaja ravnoteže a u trećem stadijumu uz blagu do umerenu obostranu bolest postoji i izvesna posturalna nestabilnost. U četvrtom stadijumu bolesti oboleli su teško onesposobljeni, još uvek mogu da hodaju sami da bi u petom stadijumu bili teško onesposobljeni i potpuno fizički zavisni od drugih osoba.

Funkcionalnost u obavljanju dnevnih aktivnosti procenjivana je modifikovanom Skalom dnevnih aktivnosti po Schwabeu i Englandu (ADL) u „on“ i „off“ fazi /129/. Ova skala zasnovana je na proceni brzine obavljanja svakodnevnih aktivnosti i stepena nezavisnosti obolelih od PB. Skala je u rasponu od 100%, što podrazumeva potpunu nezavisnost bolesnika do 0% što govori o poremećaju vegetativnih funkcija tipa gutanja i kontrole sfinktera i vezanosti bolesnika za krevet. Potpuna nezavisnost u izvršavanju većine zadataka ali dvostruko duže vreme za obavljanje aktivnosti predstavlja 90% odnosno 80% ADL. Kada bolesnik nije potpuno nezavistan, kada ima izraženije

poteškoće pri nekim zadacima i kada mu treba tri do četiri puta više vremena za neke aktivnosti to je 70% ADL. Ako oboleli zavise od drugih osoba u izvesnom stepenu ali i dalje većinu zadataka obavljaju izrazito sporo i sa mnogo napora to je 60% ADL. Sa 50% ADL bolesnik je zavistan u većoj meri od drugih osoba a sa 40% je vrlo zavistan i samo neke zadatke može da izvršava a sa 30% potrebna mu je značajna pomoć i sam može da započne neke zadatke ali većinu ne izvršava samostalno. Stanje teške invalidnosti predstavlja 20% a ADL 10% podrazumeva potunu zavisnost i invalidnost.

Nemotorni simptomi Parkinsonove bolesti procenjavani su upitnikom koji je imao 30 pitanja (*Non-Motor Symptoms Questionnaire*) /130/. Ako je ispitanik doživeo neke od navedenih problema tokom prethodnog meseca to je označio sa da, a ako je i imao neke od navedenih problema u prošlosti odgovarao je sa ne. Upitnikom je predviđeno ispitati postojanje sledećih simptoma:

- curenje pljuvačke, gubitak ili smanjenje ukusa ili mirisa, teškoće u gutanju hrane, povraćanje ili mučninu, zatvor, nemogućnost kontrolisanja stolice, osećaj nepotpunog pražnjenja creva, ugrenciju mokrenja, noćno mokrenje, neobjašnjive bolove, neobjašnjivu promenu telesne mase, prisećanje, gubitak interesovanja, halucinacije, koncentraciju, tugu i neraspoloženje, napetost, stah i paniku, seksualne nagone, seksualne smetnje, nesvestice, padove, dnevnu pospanost, insomniju, intenzivne žive snove, govor i pokrete u snu, neprijatan osećaj u nogama za vreme odmora, oticanje nogu, prekomerno znojenje, duple slike, osećaj da se dešavaju stvari za koje drugi kažu da nisu tačne.

Depresivnost obolelih od PB procenjavana je pomoću Hamiltonove skale depresivnosti /131/. Ova skala ima 21 ajtema ali je bodovanje zasnovano na prvih 17. Depresivno raspoloženje, osećaj krivice, postojanje suicidalnih misli, rad i aktivnost, usporenost, somatska i psihička anksioznost, hipohondrijaza bodovani su od 0 do 4 u zavisnosti od izraženosti simptoma. Rana nesanica, buđenje u toku noći, kasna nesanica, agitiranost, somatski opšti i somatski gastrointestinalni simptomi, uvid u bolest, dnevna kolebanja stanja, gubitak u težini su ocenjivani od 0 do 2. Ukupan skor na ovoj skali, za prvih 17 ajtema, manji od 7 predstavlja normalan nalaz, skor od 8-13 ukazuje na blagu depresiju, 14-18 na umerenu depresiju, 19-22 na tešku depresiju a skor veći od 23 na veoma tešku depresiju /131/.

Za ispitivanje anksioznosti obolelih od PB korišćena je Hamiltonova skala anksioznosti (HAMA) /132/. Ona sadrži 14 ajtema koji pokrivaju psihičke i somatske simptome anksioznosti. Ispitivač procenjuje intenzitet svakog simptoma na petostepenoj (0-4) skali, za koje su definisani kriterijumi. HAMA otkriva postojanje uznemirenosti, napetosti i nemogućnosti kontrole emocija, strahova, nesanice i poremećaja spavanja, intelektualnih smetnji (teškoća u koncentraciji, upamćivanju), depresivnog raspoloženja, somatskih (mišićnih) i somatskih senzornih smetnji, kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, genitourinarnih, autonomnih smetnji kao i ponašanja u toku intervjua. Maksimalni skor ove skale je 56. Ako je skor manji od 17 to je znak blagog poremećaja, 18-24 blag do umeren poremećaj, 25-30 umeren do ozbiljan poremećaj anksioznosti /132/.

Diskinezije su kvantifikovane po modifikovanoj Skali za abnormalne nevoljne pokrete (*Abnormal Involuntary Movement Scale; AIMS*) /133/. Ona daje ukupnu ocenu težine diskinezija na različitim delovima tela. Sadrži 8 stavki koje su skorovane na sledeći način: 0-bez simptoma, 1-minimalni simptomi, 2-blagi, 3-srednji i 4-teške diskinezije. Uglavnom ovom skalom nevoljni pokreti se ocenjuje posle neke motorne aktivnosti kao što je stajanje, sedenje, pokreti ruku. Prva stavka ocenjuje prisustvi diskinezija na različitim delovima tela kada pacijent mirno sedi a u osmoj stavki posle ponavljanjih pokreta hoda. Drugom stavkom ispituje se težina nevoljnih pokreta na šakama a trećom oromandibularne diskinezije. U četvrtom delu procenjuje se pojava nevoljnih pokreta na licu i nogama posle brzog dodirivanja palca i svakog prsta u trajanju 10 sekundi prvo na desnoj a potom levoj šaci. Posle fleksije i ekstenzije desne a potom i leve ruke ocenjuje se izraženost diskinezija na rukama u petoj stavci. Posle ustajanja pacijenta posmatra se telo iz profila i određuje se izraženost nevoljnih pokreta u šestoj stavki. U sedmoj stavki kada pacijent ispruži obe ruke napred i okrene dlanove na dole posmatraju se nevoljni pokreti trupa, nogu i usana. Prema tome ovom skalom svi nevoljni pokreti su objedinjeni, nema razlike između distoničkih i horeičkih pokreta. Iako se nevoljni pokreti ocenjuju posle motorne aktivnosti teško je proceniti njihov uticaj na svakodnevne aktivnosti. Takođe ova skala ne daje procenu trajanja diskinezija tokom dana, vremena njihovog nastanka a njom se ne može meriti uticaj diskinezija na kvalitet života /134/.

Kognitivno funkcionisanje bolesnika procenjivano je pomoću Mini Mental State Examination testa (MMSE) /135/. On je tako dizajniran da pruža kratku standardizovanu procenu kognitivnog oštećenja povezanog sa neurodegenerativnim oboljenjima. MMSE je tako struktuirana skala koja se sastoji od 30 stavki koje su grupisane u sedam kategorija: orijentacija u prostoru (država, okrug, grad, bolnica i sprat), orijentacija u vremenu (godina, godišnje doba, mesec, dan i datum), pamćenje (neposredno ponavljanje tri reči), pažnja i računanje (serijsko oduzimanje broja 7 počevši od 100), prisećanje (za prethodne upamćene tri reči), govorni testovi (imenovanje dva predmeta, ponavljanje fraze, izvršavanje trostrukog naloga, čitanje naglas i razumevanje naredbe, pisanje rečenice) i vuzuelna konstrukcija (kopiranje crteža). Maksimalni skor koji se dobija na ovoj scali je 30 a ako je skor manji od 24 to zahteva dalju opservaciju. Međutim novije studije su ukazale da se demencija može klinički dijagnostikovati ako je skor između 24 i 27 naročito ako su u pitanju osobe sa visokim obrazovanjem, dok skor od 24 može biti nedovoljno specifičan kod osoba sa nižim obrazovanjem. Skor od 20-24 ukazuje na blagau kognitivnu disfunkciju od 19-10 na umerenu i ispod 10 na težak kognitivni pad.

Izvođenje studije odobreno je od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi ispitanici su dobili u pisanoj formi informaciju o studiji i razlozima i načinu uzimanja uzoraka krvi. Svoj pristanak za učešće u ispitivanju su potvrdili potpisom na obrazcu za pismenu saglasnost.

Ispitivanje polimorfizma val66met BDNF gena obavljeno je u molekularno-genetskoj laboratoriji Klinike za neurologiju KCS (Beograd). Određivanje polimorfizma Val66Met u BDNF genu vršeno je na uređaju ABI Prism 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA). Koršćen je komercijalni TaqMan SNP Genotyping Assay (C_11592758_10) sa dve TaqMan probe obeležene „VIC®“ i „FAM®“ fluorescentnom bojom. Dobijeni rezultati su obrađeni primenom programa 7500 Software (Applied Biosystems, USA).

Statistička analiza dobijenih podataka uključila je metode deskriptivne statistike, parametarske i neparametarske testove, univarijantnu i multivarijantnu logističku regresionu analizu. Za poređenje kontinuiranih varijabli korišćena je analiza varijanse, a za kategorisana obeležja Hi kvadrat test. Kriterijumi za multivarijantni model bili su

statistička značajnost na nivou 0,05 dobijena univarijantnom analizom. Kao mera efekta korišćen je relativni rizik (RR) sa 95% intervalima poverenja (95% IP).

REZULTATI ISPITIVANJA

A). Kliničko demografski podaci i specifičnosti obolelih od Parkinsonove bolesti

U naše ispitivanje ukupno je bilo uključeno 177 bolesnika sa PB, 118 (65.5%) muškaraca i 61 (34.5%) žena. Prosečna starost obolelih od PB u momentu ispitivanja iznosila je 58.9 ± 10.9 godina (28-82. godine). Kliničko demografske karakteristike bolesnika sa PB, uključenih u ovo ispitivanje, prikazane su na tabeli 4.

Tabela 4. Kliničko demografske karakteristike obolelih od PB

Broj bolesnika	177
Uzrast (godine)*	58.9 ± 10.9 (28-82)
Uzrast početka PB (godine)*	49 ± 11.2 (20-72)
Početak bolesti: rani/kasni [#]	121/56
Porodična anamneza za PB [#]	33 (18.6%)
Pol: muskarci/žene [#]	118 (65.5%)/61(34.5%)
Desnoruki [#]	172 (97.2%)
Godine obrazovanja (godine)*	11.9 ± 3.5 (3-17)
Dužina bolesti (godine)*	9.7 ± 6.2 (0-37)
Forma bolesti	
Temorska [#]	89 (55.3%)
Akineto-rigidna [#]	58 (36%)/
Posturalna nestabilnost [#]	14 (8.7%)
Simptomi na početku bolesti	
Tremor [#]	87 (49.2%)
Sporost [#]	44 (24.9%)
Ukočenost [#]	23 (13%)
Odsustvo sinkinetskih pokreta [#]	5 (2.8%)
Bol [#]	11 (6.2%)
Izmenjen rukopis [#]	2 (1.1%)
Otežan hod [#]	4 (2.3%)
Inicijalni simptomi: ruka/noga [#]	162 (91.5%)/15 (8.5%)
Inicijalna strana na početku bolesti: desno/levo/ [#]	86 (49.1%)/83 (46.9%)
Sleep benefit [#]	49 (27.7%)

* vrednosti predstavljaju srednje vrednosti \pm standardna devijacija sa rasponom u zagradi; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Kod naših bolesnika PB je počinjala u uzrastu od 49.0 ± 11.2 godina pri čemu je najmlađi oboleo imao 20 a najstariji 72 godine. Bolest je prosečno trajala 9.7 ± 6.2 godine, maksimalno 37 godina. Pozitivnu porodičnu anamneza za PB imalo je 18.6% obolelih a sporadično ispoljavanje konstatovano je kod 81.4%. Rani početak bolesti (pre 45 godine) imao je 121 bolesnik a kasni (posle 45. godine) - 56 obolelih.

Kod većine obolelih, odnosno kod 97.2% (172 pacijenta), desna ruka je bila dominantna. U odnosu na formu PB, najčešća je bila tremorska i nju je imalo 55.3% odnosno 89 obolelih. Akineto-rigidna forma je bila prisutna kod 36% (58 obolelih), a 8.7% odnosno 14 obolelih je imalo posturalnu nestabilnost kao glavni simptom PB.

Tremor kao inicijalni simptom PB je imalo 49.2% obolelih (87 pacijenata), sporost 24.9% (44 pacijenta) a ukočenost 13% obolelih (23 pacijenta). Dugi inicijalni simptomi PB javljali su se retko: bol 6.2% obolelih (11 pacijenata), odsustvo sinkinetskih pokreta 2.8% (5 pacijenata), otežan hod 2.3% (4 pacijenta) i izmenjen rukopis 1.1% obolelih od PB (2 pacijenta).

U ogromnoj većini slučajeva, tj kod 91.5% obolelih, PB je počinjala sa simptomima na ruci a kod samo 8.5% prvi simptomi bolesti su bili ispoljeni na nozi. U odnosu na inicijalno zahvaćenu stranu tela na početku PB nije bilo razlike: kod 86 obolelih PB je počinjala na desnoj strani a kod 83 bolesnika na levoj strani tela.

Kako pokazuje tabela 5, bolesnici sa PB nisu imali značajan kognitivni pad, prosečne vrednosti MMSE su 28.1 ± 2.7 sa rasponom od 14 do 30. Psihički status obolelih od PB, procenjivan pomoću Hamiltonove skale depresivnosti i anksioznosti iznosio je 11 ± 8.1 odnosno 7.3 ± 5.9 .

Tabela 5. Kognitivni i psihički status obolelih od PB

MMSE skor*	28.1 ± 2.7 (14-30)
HAMD skor*	11 ± 8.1 (0-39)
HAMA skor*	7.3 ± 5.9 (0-22)

MMSE:Mini mental test; HAMD:Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HAMA:Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti \pm standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

U momentu ispitivanja oboleli od PB imali su 2.3 ± 0.7 stadijum bolesti po Hoehn i Yahru u »on« fazi, odnosno obostrano izražena bolest bez posturalne nestabilnosti, tabela 6. U »off« fazi po H-Y, PB je bila nešto teža ali i dalje bez oštećenja posturalnog odovora, prosečno H-Y je iznosio 2.6 ± 0.9 (1-5), tabela 6.

Kvantifikovanje simptoma PB vršeno je pomoću UPDRS skale. Kognitivni status, ponašanje i raspoloženje, UPDRS I iznosio je 3.3 ± 2.7 (0-13), svakodnevne aktivnosti, odnosno UPDRS II 15.3 ± 7.8 (1-40) a UPDRS III, motorne funkcije 35.8 ± 13.4 (5-72). Komplikacije terapije, UPDRS IV imale su prosečne vrednosti od 4.7 ± 3.8 a ukupan UPDRS skor 59 ± 24.3 (7-125), tabela 6.

Modifikovana skala dnevnih aktivnosti po Schwabe i Englanda za obolele od PB u »on« fazi iznosila je 76.4 ± 15.3 (30%-100%), tabela 6. To znači da su oboleli bili potpuno nezavisni ali je obavljanje aktivnosti bilo usporeno i zahtevalo je duže vreme. U »off« fazi SE, kako je prikazano u tabeli 6, prosečno je iznosio $59.7 \pm 18.9\%$ pa su bolesnici sa PB zavisili od drugih osoba u izvesnom stepenu, većinu zadataka su mogli da obave ali uzrazito sporo i sa mnogo napora.

Nemotorni simptomi i znaci PB mereni non-motor scorom iznosili su 7.5 ± 5.9 (0-22), tabela 6.

Tabela 6. Težina motornih i nemotornih simptoma obolelih sa PB

H-Y stadijum u on fazi *	2.3 ± 0.7 (1-4)
H-Y stadijum u off fazi*	2.6 ± 0.9 (1-5)
UPDRS I skor*	3.3 ± 2.7 (0-13)
UPDRS II skor*	15.3 ± 7.8 (1-40)
UPDRS III skor*	35.8 ± 13.4 (5-72)
UPDRS IV skor*	4.7 ± 3.8 (0-16)
UPDRS total skor*	59 ± 24.3 (7-125)
SE skor u on fazi*	76.4 ± 15.3 (30%-100%)
SE skor u off fazi*	59.7 ± 18.9 (20%-100%)
Non motorni skor*	7.5 ± 5.9 (0-22)

H-Y: Hoehn-Yahrova skala; UPDRS: Unifikovana skala uza kvantifikovanje PB; SE: Modifikovana skala dnevnih aktivnosti po Shhwabeu i Englandu, Non motor scor: nemotorni simptomi PB; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti \pm standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Terapija kod naših bolesnika sa PB, kako pokazuje tabela 7, započinjala je posle 20.9 ± 22.2 meseca i prosečno je trajala 94.4 ± 68.1 meseca pri čemu je terapija maksimalno trajala i 330 meseci.

Vrste i prosečne doze primenjivane antiparkinsonske terapije kod obolelih od PB prikazane su u tabeli 7. Od ukupno 177 bolesnika sa PB njih 160 odnosno 90.4% je primalo L-dopu u prosečnoj dozi od 537 ± 220.4 mg/dnevno (150 do 1400 mg dnevno). Većina lečenih L-dopom imala je odličan ili dobar inicijalni odgovor na lek, 57.3% i 39% a slab odgovor na L-dopu samo 3.7% obolelih, tabela 7.

L-dopu prolongiranog dejstva (Madopar HBS) je primalo 9% obolelih od PB u prosečnoj dozi od 242.2 ± 8.8 mg/dnevno, minimalno 125 mg a maksimalno 375 mg dnevno, tabela 7.

Pramipeksol u terapiji PB je imalo 36.2% bolesnika u dozi od 3.2 ± 1.3 mg/dnevno. Drugi dopa agonista ropinirol je primalo 22% obolelih u prosečnoj dozi od 8.8 ± 4.4 mg/dnevno a bromokriptin 11.3% u dozi od 25.5 ± 9.4 mg/dnevno, tabela 7.

Antiholinergike je primalo 10.9% obolelih od PB u prosečnoj dozi od 3.3±1.7 (2-6) mg/dnevno. Od toga, 6 bolesnika je primalo artane, 3 bolesnika akineton a 10 bolesnika mendilex, tabela 7.

Inhibitore MAO-B u terapiji PB je imalo samo 11 obolelih (6.3%): devet juprenil i po jedan oboleo rasagilin i azilekt. Prosečne doza inhibitora MAO-B iznosile su 8.4±3.1 (2-10) mg/dnevno, tabela 7.

Tabela 7. Vrste terapije kod obolelih od PB

Početak terapije (meseci)*	20.9±22.2 (1-180)
Dužina terapije (meseci)*	94.4±68.1 (0-330)
L-dopa #	160 (90.4%)
L-dopa (mg)*	537±220.4 (150-1400)
Inicijalni odgovor na L-dopu	
Odličan#	94 (57.3%)
Dobar#	64 (39%)
Slab#	6 (3.7%)
Maropar HBS #	16 (9%)
Madopar HBS (mg)	242.2±8.8 (125-375)
Pramipeksol #	64 (36.2%)
Pramipeksol (mg)*	3.2±1.3 (0.38-6)
Ropinirol #	39 (22%)
Ropinirol (mg)*	8.8±4.4 (2-18)
Bromokriptin #	20 (11.3%)
Bromokriptin (mg)*	25.5±9.4 (10-45)
Amantadin #	89 (50.9%)
Amantadin (mg)*	292.1±82.9 (100-400)
Inhibitori MAO #	11 (6.3%)
Inhibitori MAO B (mg)*	8.4±3.1 (2-10)
COMT #	9 (5.1%)
COMT (mg)*	633.3±278.4 (400-1000)
EDL*	623.2±8.5 (0-2640)
Klozapin#	37 (21.5%)
Klozapin (mg)*	22±17.6 (6.25-75)
Benzodijazepini#	43 (24.6%)
Antiholinergici#	19 (10.9%)
Antiholinergici (mg)*	3.3±1.7 (2-6)
Antidepresivi #	38 (22%)
Antidepresivi (mg)*	45.9±46.2/10-30)

MAO-B: Inhibitori monoamino oksidaze tipa B; COMT: Inhibitori katehol-O-metil transferase; EDL: Ekvivalentna doza L-dope; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; # vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi.

Devet bolesnika je primalo COMT u prosečnoj dozi od 633.3±278.4 mg/dnevno, minimalno 400 mg a maksimalno 1000 mg dnevno.

Kako pokazuje tabela 7, ekvivalentna doza L-dope, koja se dobija prevođenjem doze L-dope, COMT inhibitora, inhibitora MAO-B i dopa agonista, kod bolesnika uključenih u naše ispitivanje, prosečno je iznosila 623.2±8.5 mg/dnevno.

Ali prisustvo nemotornih simptoma PB zahtevalo je uvođenje i dodatne terapije. Tako je benzodijazepine primalo 24.6% a antidepressive 22% obolelih od PB (amyzol 8 pacijenata, flunirin 10 pacijenata, zoloft 14 pacijenata, seroxat 2 pacijenta, a tolovon, citalex, auromid i maprotilin po 1 pacijent), tabela 7.

Nastanak nevoljnih pokreta, usled hronične primene L-dope, zahtevao je uvođenje u terapiji amantadina, koji je primalo 89 obolelih u dozi od 292.1±82.9 mg/dnevno, sa rasponom od 100 do 400 mg/dnevno, tabela 7.

Klozapin je u terapiji imalo 37 bolesnika u prosečnoj dozi od 22±17.6 mg/dnevno, minimalno 6.25 i maksimalno 75 mg/dnevno, tabela 7.

Učestalost i vrste autonomnih poremećaja kod obolelih od PB prikazani su kroz tabelu 8. Tako je autonomne gastrointestinalne poremećaje imalo 59 odnosno 37.3% obolelih. Od toga najčešće je bila prisutna opstipaciju, 80% slučajeva, pa gastrične smetnje kod 15% a samo 5% obolelih istovremeno je imalo opstipaciju i gastrične smetnje, tabela 8.

Tabela 8. Autonomni poremećaji kod obolelih od PB

Autonomni poremećaji	
Gastrointestinalni poremećaji [#]	59 (37.3%)
Opstipacija [#]	48 (80%)
Gastrične smetnje [#]	9 (15%)
Opstipacija+gastrične smetne [#]	3 (5%)
Urinary poremećaji [#]	72 (46.5%)
Učestalo mokrenje [#]	51 (70.8%)
Nokturija [#]	27 (37.5%)
Urgencija mokrenja [#]	24 (33.3%)
Inkontinencija [#]	6 (8.3%)
Impotencija [#]	34 (22.4%)
Ortostatska hipotenzija [#]	31 (17.9%)

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Urinary poremećaji su se češće javljali nego gastrointestinalni, njih je imalo 46.5% bolesnika sa PB, tabela 8. Inkontinenciju je imalo 8.3% obolelih, urgenciju mokrenja 33.3%, nokturiju 37.5% i učestalo mokrenje 70.8% obolelih.

Impotenciju je otkrivena kod 22.4% obolelih a ortostatsku hipotenziju kod 17.9% od ukupnog broja obolelih od PB uključenih u naše ispitivanje, tabela 8.

Kako pokazuje tabela 9, dnevni poremećaji spavanja su registrovani kod 45 bolesnika (25.4%) sa PB. Pri tome je prekomerna pospanost bila najzastupljenija. nju je imalo 88.9% a atake spavanja 11.1% bolesnika sa PB, tabela 9.

Tabela 9. Poremećaji spavanja kod obolelih od PB

Poremećaji spavanja	
Dnevni poremećaji spavanja [#]	45 (25.4%)
Prekomerna pospanost [#]	40 (88.9%)
Ataci spavanja [#]	5 (11.1%)
Noćni poremećaji spavanja [#]	82 (46.3%)
Inicijalna insomnija [#]	44 (53.6%)
Poremećaji sna tokom noći [#]	36 (43.9%)
Terminalna insomnija [#]	15 (18.3%)
RBD [#]	11 (6.2%)
Kosmarni snovi [#]	21 (11.9%)

RBD:bihejvioralne bolesti spavanja; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Noćni poremećaji spavanja, kod obolelih od PB u našem istraživanju, su bili zastupljeniji od dnevnih. Od ukupno 82 bolesnika sa noćnim poremećajima spavanja, inicijalnu inosmiju je imalo 44, poremećaje sna tokom noći, tipa fragmentisanog spavanja 36 i terminalnu inosmiju 15 obolelih od PB, tabela 9.

RBD je imalo 6.2% a košmarne snove 11.9% obolelih od PB, tabela 9.

Ukupna učestalost parkinsonih psihoza kao i njihova učestalost u odnosu na vrstu primenjivane antiparkinsonske terapije kod obolelih od PB, u našem istraživanju, prikazane su u tabeli 10.

Tabela 10. Parkinsone psihoze kod obolelih od PB

Parkinsone psihoze	
Sumanute ideje [#]	11 (6.2%)
Parkinsone psihoze [#]	41 (23.2%)
Latencija od početka PB do pojave PP (meseci)*	106.6±53.3 (24-300)
Latencija od uvođenja Th do pojave PP (meseci)*	89.3±50.2 (12-252)
Parkinsone psihoze (L-dopa) [#]	39 (22%)
Parkinsone psihoze (antiholinergici) [#]	9 (5.1%)
Parkinsone psihoze (dopa agonisti) [#]	25 (14.1%)
Parkinsone psihoze (amantadin) [#]	7 (4%)

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi

Parkinsonove psihoze, nastale kao komplikacija antiparkinsonske terapije, bile su prisutne kod 41 pacijenta a sumanute ideje kod 11 obolelih, tabela 10. Prosečna latenca od uvođenja terapije do njihove pojave bila je 89.3 ± 50.2 meseca, pri čemu je najraniji početak psihoza zabeležen posle 12 a najkasniji posle 252 meseca od početka terapije. Najveći broj bolesnika je razvio parkinsonove psihoze usled prijema L-dope, njih 39 odnosno 22%, na drugom mestu su dopa agonisti, sa 14.1%, potom slede antiholinergici sa 5.1% i na kraju amantadin sa 4%.

B). Razlike u kliničkim, demografskim, terapijskim specifičnostima obolelih sa PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

Značaj genetskih faktora u nastanku L-dopa uzrokovanih diskinezija kod bolesnika sa PB procenjivali smo ispitivanjem funkcionalnog polimorfizma val66met BDNF gena. U našoj populaciji, sprovedeno ispitivanje je pokazalo da je učestalost polimorfizma val66met BDNF gena, kod obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi u skladu sa Hardy-Wainbergovim ekvilibrijumom ($p > 0,05$). Takođe učestalost met alela (A) nije se značajno razlikovala kod obolelih sa PB od kontrolne grupe (OR=0.91, 95CI 0.56-1.49, $p=0.687$), tabela 11.

Tabela 11. Učestalost genotipova BDNF gena kod obolelih sa PB i u kontrolnoj grupi

Tip genotipa i alela	Parkinsonova bolest	Kontrolna grupa	p
G/G [#]	138 (71.7)	252 (68.8%)	0.721
G/A [#]	52 (26.8%)	106 (29%)	
A/A [#]	4 (2.1)	8 (2.2)	
G [#]	328 (84.5%)	610 (83.3%)	0.861
A [#]	60 (15.5%)	122 (16.7%)	

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Da bi se ispitaio uticaj polimorfizma val66met na demografske i kliničke karakteristike obolelih od PB sve bolesnike smo podelili u dve grupe. Prvu grupu su činili oboleli od PB sa G/G genotipom a drugu grupu bolesnici nosioci genotipova G/A i A/A. Kako je pokazano u tabeli 12, genotip G/G kod naših pacijenata sa PB je imao učestalost od 68.4% a genotipovi G/A i A/A 31.6%.

Tabela 12. Kliničko demografske specifičnosti obolelih od PB u odnosu na polimorfizma val66met BDNF gena

	G/G	G/A, A/A	p
Broj bolesnika [#]	121 (68.4%)	56 (31.6%)	
Uzrast (godine)*	58.7±11.1 (28-82)	59.2±10.9 (31-78)	0.772
Uzrast početka PB (godine)*	48.7±11.2 (20-72)	49.6±11.1 (29-72)	0.624
Porodična anamneza za PB [#]	22 (18.2%)	11 (19.6%)	0.816
Pol: muskarci//žene [#]	84 (69%)/37 (31%)	32 (57%)/24 (43%)	0.110
Desnoruku/levoruki [#]	118 (97.5%)/3 (2.5%)	54 (96.4%)/2 (3.6%)	0.683
Godine obrazovanja (godine*)	12±3.4 (4-17)	11.5± 3.8 (3-17)	0.490
Dužina bolesti (godine)*	9.8±6.2 (0.5-37)	9.3±6.1 (0-25)	0.630
Forma bolesti			
Temorska [#]	58 (54.2%)	31 (57.4)	
Akineto-rigidna [#]	39 (36.4%)	19 (35.2%)	0.888
Posturalna nestabilnost [#]	10 (9.3%)	4 (7.4%)	
Simptomi na početku bolesti			
Tremor [#]	63 (52.1%)	24 (42.9%)	0.254
Sporost [#]	32 (26.4%)	12 (21.4%)	0.473
Ukočenost	13 (10.7%)	10 (17.9)	0.191
Odsustvo sinkinetskih pokreta [#]	2 (1.7%)	3 (5.4%)	0.167
Bol [#]	6 (5%)	5 (8.9%)	0.309
Izmenjen rukopis [#]	1 (0.8%)	1 (1.8%)	0.574
Otežan hod	3 (2.5%)	1 (1.8%)	0.773
Inicijalni simptomi : ruka/ noga [#]	110 (90.9 %)/11 (9.1%)	52 (92.9%)/4 (7.1%)	0.665
Strana tela na početku bolesti			
Desno [#]	56 (47.1%)	30 (53.6%)	
Levo [#]	57 (47.9%)	25 (44.6%)	0.675
Ostalo	5 (4.2%)	1 (1.8%)	

* vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

U odnosu na uzrast, starost na početku PB, pol, porodičnu anamnezu, dominantnu stranu tela, godine obrazovanja, dužinu PB nije bilo značajne razlike između grupa obolelih sa G/G odnosno G/A i A/A genotipom BDNF gena, tabela 12. Kod obolelih sa genotipom G/G PB je počinjala prosečno u 48.7±11.2 godina a u grupi PB sa genotipovima G/A i A/A u 49.6±11.1 godina (p=0.772). Polimorfizam val66met nije takođe značajno uticao ni na dužinu PB jer je kod obolelih sa alelom G u homozigotnom stanju bolest prosečno trajala 9.8±6.2 godine, minimalno 0.5 a maksimalno 37 godina a kod obolelih sa alelom A u homo i heterozigotnom stanju 9.3±6.1 godina, maksimalno 25 godina, tabela 12.

Rasporedela genotipova polimorfizma val66met nije se značajno razlikovala ni u odnosu na formu PB, tabela 12. Naime genotip G/G je imao učestalost od 54.2% kod

obolelih sa tremorskom formom, 57.4% kod akinetsko rigidne forme a genotipovi G/A i A/A 57.4%, odnosno 35.2%, tabela 12.

Polimorfizam val66met BDNF gena nije značajno uticao ni na vrstu inicijalnih simptoma PB, kao ni na inicijalno zahvaćenu stranu ili delove tela jer se učestalost genotipova G/G i G/A, A/A nije statistički značajno razlikovala. tabela 12.

Tabela 13. Kognitivni i psihički status obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

	G/G	G/A, A/A	p
MMSE skor	27.9±3 (14-30)	28.5±1.9 (23-30)	0.164
HAMD skor	11.6±9 (0-39)	9.7± 7.7 (0-30)	0.137
HAMA skor	7.5±6.1 (0-22)	6.9±5.5 (0-19)	0.631

MMSE:Mini mental test; HAMD:Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HAMA:Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Polimorfizam val66met BDNF gena nije značajno uticao ni na kognitivne ni na psihičke funkcije kod bolesnika sa PB, tabela 13. MMSE, HAMD i HAMA skor se nije statistički razlikovao između obolelih u navedenim grupama, tabela 13. MMSE skor kod bolesnika sa genotipom G/G bio je 27.9±3 i 28.5±1.9 kod obolelih od PB sa alelom A u homo i heterozigotnom stanju.

Tabela 14 prikazuje raspodelu genotipova polimorfizma val66met BDNF gena u odnosu na simptome i znake PB kvantifikovane pomoću skala za ocenu PB.

Tabela 14. Težina motornih i nemotornih simptoma obolelih sa PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

	G/G	G/A	p
H-Y stadijum u on fazi*	2.3±0.7 (1-4)	2.2±0.5 (1-4)	0.240
H-Y stadijum u off fazi*	2.6±0.9 (1-5)	2.5±0.7 (1-4)	0.575
UPDRS I skor*	3.5±2.9 (0-13)	2.7±2.1 (0-10)	0.048
UPDRS II skor*	15.4±8.3 (1-294)	15±6.6 (2-40)	0.744
UPDRS III skor*	36.5±14.3 (5-72)	34.5±11.2 (11-58)	0.366
UPDRS IV skor*	4.8±3.9 (0-16)	4.5±3.6 (0-12)	0.677
UPDRS total skor*	60.1±26.3 (7-125)	56.7±19.5 (15-93)	0.396
SE skor u on fazi*	76.7±15.7 (40-100)	76.6±14.4 (3-100)	0.912
SE skor u off fazi*	59.1±20 (20-100)	61.1±16.5 (30-90)	0.601
Non motorni skor	8.1±6.3(0-22)	6.5±4.9 (0-17)	0.122

H-Y: Hoehn-Yahrova skala; UPDRS:Unifikovana skala uza kvantifikovanje PB; SE:Modifikovana skala dnevnih aktivnosti po Shhwabeu i Englandu, Non motor scor: nemotorni simptomi PB; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi

Takođe tip genotipa BDNF gena nije statistički značajno uticao na težinu PB, UPDRS skor II, III, IV i ukupni UPDRS skor kao ni na svakodnevne aktivnosti obolelih od PB,

merene skalom Shhwabea i Englanda u »on« i »off« fazi, tabela 14. Ali UPDRS I skor kod obolelih sa genotipom G/G imao je statistički značajno veće vrednosti u odnosu na bolesnike sa genotipom G/A i A/A (3.5 ± 2.9 vs 2.7 ± 2.1 , $p=0.048$). Nemotorni simptomi PB u grupi sa genotipom G/G imali su nešto veće vrednosti (8.1 ± 6.3) u odnosu na grupu sa genotipom G/A i A/A (6.5 ± 4.9) što ipak nije bila statistički značajna razlika, $p=0.122$.

Kao pokazuje tabela 15, obolelih od PB nosioci genotipa G/G i oboleli nosioci genotipova G/A i A/A nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na vreme početka antiparkinsone terapije, njenu dužinu, vrstu antiparkinsone terapije (L-dopa, madopar HBS, pramipeksol, ropinirol, bromokriptin, amantadin, inhibitori MAO-B, COMT inhibitori, benzodijazepini, antiholinergici, antidepresivi) i inicijalni odgovor na L-dopu. Primećuje se da postoji tendenca da je kod obolelih sa G/A i A/A genotipom terapija započinjala nešto kasnije, prosečno posle 22.3 ± 20.9 meseca u odnosu na obolele sa genotipom G/G kod kojih je terapija započinjala posle 20.3 ± 22.9 meseca ali to nije bila statistički značajna razlika, $p=0.580$. Takođe u grupi obolelih od PB sa alelom G u homozigotnom stanju terapije je trajala nešto duže, prosečno 95.8 ± 69.2 meseca u odnosu na 91.3 ± 65.9 meseci koliko je trajala terapija kod obolelih u drugoj grupi, što takođe nije bila statistički značajna razlika, $p=0.680$.

Takođe odličan inicijalni odgovor na prijem L-dope je bio učestaliji u grupi sa G/A i A/A genotipom, 66% u odnosu na 53.2% u grupi sa G/G genotipom. I suprotno, dobar odgovor na prijem L-dope imao je veću učestalost u grupi sa G/G genotipom (44%) u odnosu na grupu sa G/A i A/A genotipom (28.3%) ali nije bilo potvrde statističke značajnosti, $p=0.122$, tabela 15.

Inhibitore MAO-B u terapiji je imalo 10.7% obolelih sa genotipom G/A i A/A i 4.2% obolelih sa genotipom G/G što takođe nije bila statistički značajna razlika, $p=0.095$, tabela 15. Ali oboleli od PB u grupi sa G/G genotipom statistički češće su u terapiji imali klozapin u odnosu na obolele u grupi sa genotipom G/A i A/A BDNF gena (26.5% vs 10.9% , $p=0.020$).

Praktično podjednak broj obolelih je primao antdepresive i antiholinergike u grupi sa G/G odnosu u grupi sa G/A i A/A genotipom, tabela 15.

Tabela 15. Vrsta terapije kod obolelih sa PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

	G/G	G/A, A/A	p
Početak terapije(meseci)*	20.3±22.9 (1-180)	22.3±20.9 (1-120)	0.580
Dužina terapije (meseci)*	95.8±69.2 (0-330)	91.3± 65.9 (0-264)	0.680
L-dopa (n) [#]	110 (90.9%)	50 (89.3%)	0.733
Inicijalni odgovor na L-dopu			
Odličan [#]	59 (53.2%)	35 (66%)	
Dobar [#]	49 (44.1%)	15 (28.3%)	0.122
Slab [#]	3 (2.7%)	3 (5.7%)	
Maropar HBS [#]	11 (9.1%)	5 (8.9%)	0.972
Pramipeksol [#]	49 (40.5%)	15 (26.8%)	0.077
Ropinirol [#]	26 (21.5%)	13 (23.2%)	0.797
Bromokriptin [#]	11 (9.1%)	9 (16.1%)	0.172
Amantadin [#]	62 (52.1%)	27 (48.2%)	0.631
Inhibitori MAO B [#]	5 (4.2%)	6 (10.7%)	0.095
Juprenil [#]	4 (80%)	5 (83.3%)	
Rasagilin [#]	1 (20)	0 (0%)	0.950
Azilekt [#]	0 (0%)	1 (17.7%)	
COMT [#]	4 (3.3%)	5 (8.9%)	0.144
Klozapin [#]	31 (26.5%)	6 (10.9%)	0.020
Benzodijazepini [#]	34 (28.3%)	9 (16.4%)	0.088
Antiholinergici [#]	13 (10.9%)	6 (10.7%)	0.967
Artane [#]	2 (15.4%)	4 (66.7%)	
Akineton [#]	3 (23.1%)	0 (0%)	0.066
Mendilex [#]	8 (61.5%)	2 (33.3%)	
Antidepresivi [#]	25 (21.4%)	13 (23.2%)	0.784
Amyzol [#]	5 (20%)	3 (23%)	
Flunirin [#]	5 (20%)	5 (38.5%)	
Zolof [#]	10 (40%)	4 (30.8%)	
Tolvon [#]	1 (4%)	0 (0%)	
Seroxat [#]	2 (8%)	0 (0%)	0.555
Ciprolex [#]	1 (4%)	0 (0%)	
Auromid [#]	0 (0%)	1 (7.7%)	
Maprotilin [#]	1 (4%)	0 (0%)	

MAO-B:Inhibitori monoaminoooksidaze tipa B; COMT:Inhibitori katehol-O-metil transferase; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi.

Doze primenjenih antiparkinsonskih lekova (L-dope, madopara HBS, pramipeksola, ropinirola, bromokriptina, amantadina, inhibitora MAO-B, COMT inhibitora, klozapina, antiholenergika i antidepresiva) kao i ekvivalentna doza L-dope nisu se statistički značajno razlikovale između obolelih od PB sa različitim vrstama genotipa BDNF gena, tabela 16. Oboleli od PB u prvoj grupi, sa genotipom G/G primali

su 545.9 ± 232.4 mg/dnevno L-dope a oboleli sa genotipom G/A i A/A 519 ± 192.2 mg/dnevno ($p=0.476$).

Tabela 16. Prosečne doze antiparkinsonske terapije kod obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

Vrsta terapije	G/G	G/G, A/A	p
L-dopa (mg)*	545.9±232.4 (150-1400)	519±192.2 (150-1000)	0.476
Maropar HBS (mg)*	238.6±67.4 (125-375)	250± 125 (125-375)	0.814
Pramipeksol (mg)*	3.1±1.4 (0.38-6)	3.5± 1.2 (0.75-4.5)	0.316
Ropinirol (mg)*	9.6±4.1 (3-18)	7.1±4.8 (3-18)	0.104
Bromokriptin (mg)*	28.2±9.8 (15-45)	22.2±8.2 (10-30)	0.164
Amantadin (mg)*	288.7±83.2 (100-400)	300±83.2 (200-400)	0.558
Inhibitori MAO B (mg)*	8.0±4.0 (2-10)	8.7±2 (5-10)	0.761
COMT (mg)*	725±320.1 (400-1000)	560±250.9 (400-1000)	0.413
EDL*	665.1±321.4 (25,1-1500)	645.6±293.4 (50-1301)	0.707
Klozapin (mg)*	23.9±18.5 (6.25-75)	12.5± 6.8 (6,25-75)	0.151
Antiholinergici (mg)*	3.2±1.5 (2-6)	3.3±2.1 (2-6)	0.905
Antidepresivi (mg)*	41±20.2 (10-75)	55.4±75 (20-300)	0.370

MAO-B: Inhibitori monoamino oksidaze tipa B; COMT: Inhibitori katehol-O-metil transferase; EDL: Ekvivalentna doza L-dope; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi;

Kao pokazuje tabela 16, grupa sa G/G genotipom je primala nešto veće doze COMT preparata 725 ± 320.1 mg/dnevno u odnosu na grupu sa G/A i A/A genotipom, 560 ± 250.9 mg/dnevno, što nije bilo na nivou statistički značajne razilke, $p=0.413$. Ista tendenca postojala je i kod klozapina, 12.5 ± 6.8 mg/dnevno su primali oboleli od PB sa genotipom G/A i A/A dok su oboleli sa genotipom G/G primali praktično duplo veće doze klozapina, 23.9 ± 18.5 mg/dnevno, što takođe nije statistički potvrđena razlika, $p=0.151$. Suprotno, oboleli od PB sa G/A i A/A genotipom imali su u terapiji veće doze antidepresiva 55.4 ± 75 mg/dnevno dok su obolelih sa genotipom G/G primali 41 ± 20.2 mg/dnevo ali ova razlika nije imala statističku potvrdu, $p=0.370$.

Prosečne doze amantadina, inhibitora MAO-B, antiholinergika kao i ekvivalentne doze L-dope nisu se razlikovala među obolelima od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena, tabela 16.

Polimorfizma val66met BDNF gena nije statistički značajno uticao na nastanak diskinezija, tip i vreme njihovog nastanka, latencu za pojavu LID od početka PB i latencu od uvođenja dopaminomimetske terapije, težinu diskinezija merenu AIMS skalom a takođe nije uticao ni na onesposobljenost nastalu usled razvoja LID, tabela 17. Diskinezije uzrokovane L-dopom je imalo ukupno 90 pacijenata, od toga 52.9% je imalo genotip G/G a genotip G/A i A/A BDNF gena 46.4% obolelih od PB, $p=0.424$.

Tabela 17. Komplikacije terapije kod obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

	G/G	G/A, A/A	p
Diskinezije [#]	64 (52.9%)/26	26 (46.4%)	0.424
Vrsta			
Horeja ^{##}	53 (43.8%)	21 (37.5%)	0.429
Distonija [#]	51 (42.1%)	20 (35.7%)	0.417
Balizam [#]	8 (6.6%)	0 (0%)	0.049
Vreme nastanka			
Peak of dose [#]	54 (44.6%)	17 (30.4%)	0.072
End of dose [#]	25 (20.7%)	17 (30.4%)	0.305
Bifazične [#]	4 (3.3%)	0 (0%)	0.169
Onesposobljenost diskinezija [#]	45 (51.1%)	21 (52.5%)	0.886
Teška [#]	9 (20%)	1 (4.8%)	
Umerena [#]	21 (46.7%)	10 (47.6%)	0.227
Blaga [#]	15 (33.3%)	10 (47.6%)	
Latenca od početka PB (meseći)*	72.2±44.9 (12-252)	85.2±59.6(20-252)	0.270
Latenca od uvođenja TH (meseći)*	75.6±49.3 (12-252)	72± 48.2 (12-204)	0.754
Skala diskinezija*	8.4±8.7 (0-29)	7±8.3 (0-29)	0.305
Fluktuacije [#]	64 (52.9%)	34 (60.7%)	0.330
Latenca od početka PB (meseći)*	70.2±45.8 (0-214)	79.3±53.4 (18-252)	0.384
Latenca od uvođenja TH (meseći)*	70.4±47.9(6-294)	66.5±35.3.(15-168)	0.680
Wearing off [#]	51 (42.1)	30 (53.6%)	0.156
On off [#]	25 (20.7%)	7 (12.5%)	0.189
Frizing [#]	48 (39.7%)	24 (42.9%)	0.688
Latenca od početka PB (meseći)*	82.2±60.9(0-288)	95.9±68.6(24-244)	0.396
Latenca od uvoženja TH (meseći)*	90.1±54.8(0-294)	92.6±50.1(24-216)	0.855
On frizing [#]	20 (16.5%)	8 (14.3%)	0.704
Off frizing [#]	43 (35.5%)	19 (33.9%)	0.835

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Treba napomenuti da kod horeje i distonije, najčešći tip nevoljnih pokreta, nije bilo statističke razlike u učestalosti genotipova BDNF gena. Ali genotip G/G BDNF gena se značajno češće javljao kod obolelih sa balizmom, p=0.049, naime svi oboleli sa balizmom su bili nosioci genotipa G/G. Primećuje se da je latenca za nastanak LID kod obolelih sa genotipom G/A i A/A nešto duža, 85.2±59.6 meseci u odnosu na 72.2±44.9 meseca kod grupe sa genotipom G/G što nije bila statistički značajna razlika, p=0.270.

Takođe učestalost genotipa G/G, kod obolelih od PB, nije se značajno razlikovala od genotipova G/A i A/A BDNF gena u odnosu na fluktuacije terapijskog

odgovora, »wearing off«, frizing, tip frizinga i »on-off« fenomene, tabela 17. Genotip G/A i A/A se nešto češće sretao kod obolelih koji su imali skraćenje terapijskog odgovora na L-dopu, 53.6% u poređenju sa 42.1% kod grupe PB sa genotipom G/G, što ipak nije bila statistički značajna razlika, $p=0.156$. Primećuje se da je latenca za nastanak motornih blokova od postavljanja dijagnoze PB kod bolesnika sa genotipom G/A i A/A bila duža, 95.9 ± 68.6 meseci u poređenju sa 82.2 ± 60.9 meseci kod genotipa G/G, što nije statistički značajna razlika, $p=0.396$.

Učestalost genotipova polimorfizma val66met BDNF gena kod bolesnika sa PB u odnosu na autonomne gastrointestinalne, urinarne poremećaje i ortostatsku hipotenziju nije se značajno razlikovala, tabela 18.

Tabela 18. Autonomni poremećaji kod obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

Autonomni poremećaji	G/G	G/A, A/A	p
Gastrointestinalni poremećaji [#]	41 (38.3%)	18 (35.3%)	0.713
Opstipacija [#]	34 (81%)	13 (72.2%)	
Gastrične smetnje [#]	4 (9.5%)	5 (27.8%)	0.200
Opstipacija+gastrične smetne [#]	3 (7.1%)	0 (0%)	
Urinarni poremećaji [#]	51 (48.1%)	21 (42.9%)	0.542
Učestalo mokrenje [#]	37 (34.9%)	14 (28.6%)	0.435
Nokturija [#]	19 (17.9%)	8 (16.3%)	0.807
Urgencija mokrenja [#]	17 (16%)	7 (14.3%)	0.779
Inkontinencija [#]	5 (4.7%)	1 (2%)	0.422
Impotencija [#]	30 (29.1%)	4 (8.2%)	0.004
Ortostatska hipotenzija [#]	22 (18.5%)	9 (16.7%)	0.772

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Takođe ni vrsta gastrointestinalnih i urinarnih poremećaja nije uticala na raspodelu navedenih genotipova, tabela 18. Ali oboleli od PB sa impotencijom statistički značajno češće su bili nosioci genotipa G/G (28.2% u poređenju sa 8.2% za genotipove G/A i A/A), tabela 18.

Takodje nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti genotipova G/G i G/A i A/A BDNF gena među obolelima od PB u odnosu na dnevne i noćne poremećaje spavanja kao ni vrste dnevnih i noćnih poremećaja spavanja, poremećaje ponašanja u REM spavanju i košmarne snove, tabela 19. Treba napomenuti da su dnevni i noćni poremećaji spavanja imali nešto veću učestalost kod obolelih koji su bili nosioci genotipa G/G, tabela 19.

Tabela 19. Poremećaju spavanja kod obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

Poremećaji spavanja	G/G	G/A	p
Dnevni poremećaji spavanja [#]	34 (28.1%)	11 (19.6%)	0.230
Prekomerna pospanost [#]	30 (88.2%)	10 (90.9%)	
Ataci spavanja [#]	4 (11.8%)	1 (9.1%)	0.806
Noćni poremećaji spavanja [#]	58 (47.9%)	24 (42.9%)	0.723
Inicijalna insomnija [#]	30 (24.8%)	14 (25%)	0.976
Poremećaji sna tokom noći [#]	22 (18.2%)	14 (25%)	0.295
Terminalna insomnija [#]	12 (9.9%)	3 (5.4%)	0.311
RBD [#]	7 (5.8%)	4 (7.1%)	0.728
Kosmarni snovi [#]	15 (12.4%)	6 (10.7%)	0.748

RBD:bihejvioralne bolesti spavanja; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Isto tako učestalost genotipa G/G nije se statistički razlikovala od učestalosti genotipova G/A i A/A BDNF gena kod obolelih sa parkinsonim psihozama, sumanutim idejama, tabela 20. Ni latenca za parkinsone psihoze od početka PB kao ni latenca od uvođenja antiparkinsone terapije nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na tip genotipa BDNF gena. Kod obolelih od PB koji su razvili parkinsone psihoze usled prijema L-dope, dopa agonista i antiholinergika učestalost navedenih genotipova se nije značajno razlikovala, tabela 20. Ali primećuje se da je kod bolesnika koji su imali parkinsone psihoze usled prijema amantadina genotip G/A i A/A imao nižu učestalost, 1.8% u odnosu na 5% kod obolelih sa genotipom G/G (p=0.314) što verovatno zbog malog broja pacijenata nije bila statistički značajna razlika, tabela 20.

Tabela 20. Parkinsone psihoze kod obolelih od PB u odnosu na tip genotipa polimorfizma val66met BDNF gena

Parkinsone psihoze	G/G	G/A, A/A	p
Sumanute ideje [#]	9 (7.4%)	2 (3.6%)	0.332
Parkinsone psihoze [#]	30 (24.8%)	11 (19.6%)	0.450
Latenca od početka PB (meseci) [#]	105.8±54.6(24- 300)	108.7±51.9 (48-192)	0.880
Latenca od uvođenja Th (meseci) [#]	87.9±51.3 (24-252)	92.9±49.3 (12-168)	0.783
Parkinsone psihoze (L-dopa) [#]	28 (23.1%)	11 (19.6%)	0.602
Parkinsone psihoze (antiholinergici) [#]	6 (5%)	3 (5.4%)	0.911
Parkinsone psihoze (dopa agonisti) [#]	17 (14%)	8 (14.3%)	0.967
Parkinsone psihoze (amantadin) [#]	6 (5%)	1 (1.8%)	0.314

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Zaključak 1.

1. *Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti val66met polimorfizma BDNF gena u osoba sa Parkinsonovom bolešću u odnosu na zdravu kontrolu*
2. *Prisustvo val66met polimorfizma gena BDNF nije uticalo na kliničke karakteristike PB kod obolelih (uzrast na početak bolesti, hereditet, pol, dužinu i formu PB, inicijalne simptome na početku bolesti, težinu bolesti i ispoljenost motornih i nemotornih simptoma PB, depresiju, anksioznost, MMSE skor).*
3. *Vreme početka antiparkinsone terapije, dužina lečenja, vrsta i prosečna doza primenjivanih dopaminomimetika, antidepresiva, antipsihotika kao i ekvivalentna doza L-dope nije se statistički značajno razlikovala kod nosilaca met alela BDNF gena u odnosu na obolele koji ovaj alel nisu imali.*
4. *Učestalost i vreme nastanka motornih fluktuacija, fenomena „wearing off“, i „on-off“, motornih blokova nije zavisila od prisustva val66met polimorfizma BDNF gena.*
5. *Autonomni poremećaja, poremećaja spavanja i parkinsone psihoze imali su sličnu raspodela učestalosti bez obzira na tip genotipa i prisustvo val66met polimorfizma BDNF gena.*
6. *Kod obolelih od PB sa diskinezijama učestalost alela A u homo i heterozigotnom stanju, BDNF gena, nije se značajno razlikovala od učestalosti alela G u homozigotnom stanju.*
7. *Oboleli sa diskinezijama koji su bili nosioci val66met polimorfizma BDNF gena nisu se statistički značajno razlikovali od osoba kod kojih ovaj polimorfizam nije detektovan po tipu i vremenu nastanka diskinezija, latenci za nastanak diskinezija od početka PB i latenci od uvođenja antiparkinsone terapije, skor na skali diskinezija i onesposobljenosti izazvane diskinezijama.*

C). Utvrđivanje tipa, vremena javljanja i učestalosti diskinezija u obolelih sa PB

Od 177 bolesnika sa PB, uključenih u naše ispitivanje, 90 je razvilo a 87 nije razvilo diskinezije (Tabela 21). Oboleli sa LID u odnosu na aktuelni uzrast, pol, dominantnu stranu tela, godine obrazovanja, hereditet, formu PB se nisu razlikovali od

obojelelih koji nisu razvili LID, tabela 21. Primećuje se da su diskinezije kod bolesnika sa ranim početkom PB bile učestalije u odnosu na PB kasnog početka (60% vs 40%).

Tabela 21. Kliničko-demografske specifičnosti obolelih od PB (n=177), sa i bez diskinezija

	LID	Non LID	p
Broj bolesnika [#]	90 (50.8%)	87 (49.2%)	0.424
Uzrast (godine) ^{##}	60.3±8.9 (38-79)	57.3±12.7 (28-82)	0.067
Uzrast početka PB (godine) [*]	47.3±9.6 (20-66)	50.7±12.4 (27-72)	0.045
Početak bolesti: rani/kasni [#]	54 (60%)/36 (40%)	42 (48.3%)/45 (51.7%)	0.118
Porodična anamneza [#]	20 (22.2%)	13 (14.9%)	0.214
Pol: muskarci/žene [#]	57 (63.3%)/33 (36.7%)	59 (67.8%)/28 (32.2%)	0.530
Desnoruku/levoruki [#]	88 (97.8%)/2 (2.2%)	84 (96.6%)/3 (3.4%)	0.623
Godine obrazovanja (godine) [*]	11.4±3.7 (3-17)	12.4± 3.3 (4-17)	0.136
Dužina bolesti (godine) [*]	12.5±5.9 (3-37)	6.7±5.1 (0-25)	0.000
Forma bolesti			
Temorska ^{##}	42 (52%)	47 (59%)	0.241
Akineto-rigidna	29 (36%)	29 (36%)	
Posturalna nestabilnost [#]	10 (12%)	4 (5%)	
Simptomi na početku bolesti			
Tremor [#]	44 (48.9%)	43 (49.4%)	0.943
Sporost [#]	24 (26.7%)	20 (23%)	0.571
Ukočenost [#]	12 (13.3%)	11 (12.6%)	0.891
Odsustvo sinkinetskih pokreta [#]	3 (3.3%)	2 (2.3%)	0.678
Bol [#]	4 (4.4%)	7 (8%)	0.321
Izmenjen rukopis [#]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0.981
Otežan hod [#]	1 (1,1%)	3 (3.4%)	0.296
Inicijalni simptomi: ruka/noga [#]	86 (95.6%)/4 (4.4%)	76 (87.4%)/11 (12.6%)	0.050
Strana tela na početku bolesti			0.604
Desno [#]	45 (50.6%)	41 (47.7%)	
Levo [#]	42 (47.2%)	40 (46.5%)	
Ostalo [#]	2 (2.2%)	4 (4.7%)	

* vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; # vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Takođe obe grupe obolelih od PB (sa i bez diskinezija) se nisu statistički razlikovale po učestalosti simptoma na početku bolesti, inicijalno zahvaćenoj strani tela, tabela 21. Međutim u grupi obolelih sa diskinezijama bolest je počinjala statistički značajno ranije, 47.3±9.6 godina u odnosu na grupu bez diskinezija, 50.7±12.4 godina, p=0.045. Isto tako kod bolesnika sa LID, PB je trajala značajno duže u odnosu na bolesnike bez LID: 12.5±5.9 (3-37) godina u odnosu na 6.7±5.1 (0-25) godina, p=0.000.

I kod bolesnika koji nisu imali diskinezije PB je statistički češće počinjala sa simptomima na nozi (12.6% vs 4.4) $p=0.050$.

Oboleli od PB sa diskinezijama imaju statistički značajno teže stadijume PB u „on“ i „off“ fazi, veće skorove na UPDRS skali i veći skor nemotornih simptoma PB, tabela 22. Ali oboleli bez LID imali su statistički značajno veće probleme u svakodnevnom funkcionisanju merene skalom Schwabea i Englanda, tabela 22.

Tabela 22. Težina motornih i nemotornih simptoma bolesnika sa PB sa i bez diskinezija

	LID	Non LID	p
H-Y stadijum u on fazi*	2.5±0.7 (1.5-4)	2.1±0.5 (1-3)	0.000
H-Y stadijum u off fazi*	2.9±0.8 (1.5-5)	2.1±0.7 (1-4)	0.000
UPDRS I skor*	3.7±3 (0-13)	2.9±2.4 (0-9)	0.054
UPDRS II skor*	18.2±7.5 (4-40)	12.2±6.9 (1-27)	0.000
UPDRS III skor*	39.5±12.5 (8-72)	32.1±13.3 (5-64)	0.000
UPDRS IV skor*	7.4±3.1 (1-16)	1.8±1.9 (0-9)	0.000
UPDRS total skor*	68.9±22.3 (15-125)	48.8±22.2 (7-101)	0.000
SE skor u on fazi*	72.6±16.1 (3-100)	80.6±13.2 (50-100)	0.001
SE skor u off fazi*	51.3±15.1 (20-80)	70.2±18.1 (30-100)	0.000
Non motorni skor*	8.9±5.9 (0-22)	5.9±5.5 (0-21)	0.002

H-Y: Hoehn-Yahrova skala; UPDRS:Unifikovana skala uza kvantifikovanje PB; SE:Modifikovana skala dnevnih aktivnosti po Shhwabeu i Englandu, Non motor scor: nemotorni simptomi PB; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

MMSE skor kod obolelih sa LID je imao statistički značajno niže vrednosti u odnosu na grupu obolelih bez LID, $p=0.033$, tabela 23. Naime oboleli sa LID imali su prosečni skor na MMSE skali od 27,6±3,1 a oboleli bez LID 28,5±2,2.

Ali u odnosu na psihički status obolelih od PB, procenjivan HAMA i HAMD skalama, ove dve grupe se nisu međusobno razlikovale, tabela 23.

Tabela 23. Kognitivni i psihički status obolelih od PB sa i bez diskinezija

	LID	Non LID	p
MMSE skor*	27.6±3,1 (14-30)	28.5±2.2 (16-30)	0.033
HAMD skor*	11.7±8.6 (0-39)	10,3± 7.2 (0-26)	0.220
HAMA skor*	7.7±6.1 (0-21)	6.9±5.8 (0-22)	0.506

MMSE:Mini mental test; HAMD:Hamiltonova skala za procenu depresivnosti; HAMA:Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Kao posledica dugotrajne terapije L-dopom nastaju brojne komplikacije. Tako su oboleli od PB sa LID imali statistički češe fluktuacije terapijskog odgovora, bilo u formi skraćanja trajanja pojedinačne doze leka (tzv. »wearing off« ili »on-off« fenomena, tabela 24.

Takođe oboleli sa diskinezijama, u našem ispitivanju, su češće razvijali motorne blokove hoda (tzv. freezing) u „on“ i „off“ fazi, i to sa kraćom latencom od momenta postavljanja dijagnoze PB, odnosno sa kraćom latencom od momenta započinjanja lečenja u poređenju sa bolesnicima bez diskinezija, tabela 24.

Tabela 24. Komplikacije dugotrajne terapije L-dopom kod obolelih sa PB sa i bez LID

	LID	Non LID	p
Fluktuacije [#]	72 (80%)	26 (29.9 %)	0.000
Latenca od početka PB (meseci)*	77.2±47.3 (0-252)	61.8±50.9 (0-180)	0.179
Latenca od uvođenja TH (meseci)*	73.7±46.7 (12-294)	55.2±30.5 (6-144)	0.073
Wearing of [#]	60 (66.7%)	21 (24.1%)	0.000
On off [#]	25 (27.8%)	7 (8%)	0.001
Frizing [#]	50 (55.6%)	22 (25.3%)	0.000
Latenca od početka PB (meseci)*	97.2 ±59.6 (6-240)	62.8±67.3 (0-288)	0.037
Latenca od početka Th (meseci)*	102.5±53.6 (20-294)	62.7±39.6 (0-168)	0.004
On frizing [#]	20 (22.2%)	8 (9.2%)	0.018
Of frizing [#]	46 (51.1%)	16 (18.4%)	0.000

*vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi.

U odnosu na vreme započinjanja terapije nije bilo razlike između grupa sa PB, tabela 25. Ali kod obolelih sa LID terapije je trajala statistički značajno duže, 129.5±62.7 meseci u poređenju sa 58.1±52.8 meseca koliko je trajala terapija kod obolelih bez LID, p=0.000, tabela 25. Svi bolesnici sa diskinezijama imali su u terapiji L-dopu što je bila statistički značajna razlika jer u grupi obolelih bez LID, L-dopu je primalo 80,5% obolelih, p=0.000. Inicijalni odgovor na L-dopu se takođe statistički značajno razlikovao između obolelih sa i bez LID. Naime u grupi sa diskinezijama odličan inicijalni odgovor na L-dopu je imalo 67.8% obolelih a u grupi bez LID 44.6%. Suprotno, dobar i slab inicijalni odgovor na L-dopu se češće sretao kod obolelih bez LID (47.3% vs 32.2% i 8.1 vs 0%), tabela 25.

U obe grupe obolelih od PB, sa i bez diskinezija, madopar HBS, pramipeksol, ropinirol, benzodiazepini, antiholinergici i antidepresivi su bili podjednako zastupljeni u terapiji, tabela 25. Ali grupa bolesnika sa LID je statistički značajno češće primala bromokriptin, amantadin i klozapin. Obrnuto, oboleli sa diskinezijama su značajno ređe u terapiji imali inhibitore MAO-B, 2.2% u poređenju sa 10.5% u grupi PB bez LID, p=0.024. Takođe nije bilo značajne razlike između navedenih grupa u odnosu na vrstu inhibitora MAO-B, vrstu antiholinergika i vrstu antidepresive koje su oboleli primali, tabela 25.

Tabela 25. Vrsta antiparkinsone terapije kod obolelih od PB sa i bez LID

	LID	NON LID	p
Početak terapije (meseci)*	22.5±25.6 (1-180)	19.2±17.9 (1-120)	0.320
Dužina terapije (meseci)*	129.5±62.7 (36-330)	58.1± 52.8 (0-216)	0.000
L-dopa [#]	90 (100%)	70 (80.5%)	0.000
Inicijalni odgovor na L-dopu			
Odličan [#]	61 (67.8%)	33 (44.6%)	
Dobar [#]	29 (32.2%)	35 (47.3%)	0.001
Slab [#]	0 (0%)	6 (8.1%)	
Maropar HBS [#]	9 (10%)	7 (8%)	0.650
Pramipeksol [#]	36 (40%)	28 (32.2%)	0.279
Ropinirol [#]	23 (25.6%)	16 (18.4%)	0.250
Bromokriptin [#]	15 (16.7%)	5 (5.7%)	0.022
Amantadin [#]	64 (71.1%)	25 (29.4%)	0.000
Inhibitori MAO B [#]	2 (2.2%)	9 (10.5%)	0.024
Juprenil [#]	1 (50%)	8 (88.9%)	0.081
Rasagilin [#]	1 (50%)	0 (0%)	
Azilekt [#]	0 (0%)	1 (11.1%)	
COMT [#]	4 (4.4%)	5 (5.7%)	0.693
Klozapin	27 (30.7%)	10 (11.9%)	0.003
Benzodijazepini [#]	24 (27%)	19 (22.1%)	0.454
Antiholinergici [#]	13 (14.4%)	6 (7.1%)	0.117
Artane [#]	3 (23.1%)	3 (50%)	0.457
Akineton [#] /	2 (15.4%)	1 (16.7%)	
Mendilex [#]	8 (61.5%)	2 (33.3%)	
Antidepresivi	20 (22.7%)	18 (21.2%)	0.805
Amyzol [#]	4 (20%)	4 (22.2%)	0.605
Flunirin [#]	4 (20%)	6 (33.3%)	
Zoloft ^{##} /	9 (45%)	5 (27.8%)	
Tolvon [#] /	1 (5%)	0 (0%)	
Seroxat [#] /	1 (5%)	1 (5.6%)	
Ciprolex [#] /	0 (0%)	1 (5.6%)	
Auromid [#] /	0 (0%)	1 (5.6%)	
Maprotilin [#]	1 (5%)	0 (0%)	

MAO-B: Inhibitori monoamino oksidaze tipa B; COMT: Inhibitori katehol-O-metil transferase; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi; # vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Pored toga, oboleli od PB sa diskinezijama imali su u terapiji statistički veće doze L-dope (605±212 mg vs 450.7± 200.8 mg), ali i veće ekvivalentne dozi L-dope (808.3±256.9 mg vs 497.3±286.5 mg), p=0.000, tabela 26..

Isto tako prosečna doza pramipeksola je bila značajno veća u grupi obolelih sa LID 3.75±1.1 mg/dnevno u odnosu na bolesnike bez LID, 2.6±1.5 mg/dnevno, p=0.000.

I prosečna doza amantadina je bila statistički značajno veća kod bolesnika sa LID u odnosu na obolele sa PB bez diskinezija (312.5±80.7 mg vs 240±64.6 mg). Istovremeno oboleli sa LID su primali statistički značajno niže doze inhibitora MAO-B, prosečno 2 mg u odnosu na 9.3±1.9 mg koliko su primali bolesnici bez LID, p=0.011, tabela 26.

Tabela 26. Prosečne doze antiparkinsonske terapije kod obolelih od PB sa i bez LID

Vrsta terapije	LID	NON LID	p
L-dopa (mg)*	605±212 (200-1400)	450.7± 200.8 (150-1400)	0,000
Maropar HBS (mg)*	263.9±75.1 (125-375)	214.3± 94.5 (125-375)	0.261
Pramipeksol (mg)*	3.75±1.1 (1.5-6)	2.6±1.5 (0,38-6)	0.000
Ropinirol (mg)*	9.6±4.5 (3-18)	7.7±4.2 (3-15)	0.199
Bromokriptin (mg)*	26.2±9.8 (10-45)	23.5±8.9 (12.5-30)	0.597
Amantadin (mg)*	312.5±80.7 (200-400)	240±64.6 (100-400)	0.000
Inhibitori MAO B*	2 (2-2)	9.3±1.9 (5-10)	0.011
COMT*	600±270.8 (400-1000)	660±313.1 (400-1000)	0.771
EDL*	808.3±256.9 (300-1500,5)	497.3±286.5 (25.1-1250)	0.000
Klozapin*	22.5±17.2 (6.25-75)	20.6± 19.8 (6.25-62.5)	0.772
Antiholinergici*	3.2±1,7 (2-6)	3.3±1.6 (2-6)	0.905
Antidepresivi*	42.7±18.2 (20-75)	49.4±65.2 (10-300)	0.662

MAO-B: Inhibitori monoamino oksidaze tipa B; COMT: Inhibitori katehol-O-metil transferase; EDL: Ekvivalentna doza L-dope; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi

Ali prosečna doza madopara HBS, ropinirola, bromokriptina, inhibitora COMT, klozapina, antiholinergika i antidepresiva nije se značajno razlikovala među obolelim od PB u odnosu na to da li su imali diskinezije ili ne, tabela 26.

Levodopa uzrokovane diskinezije je imalo 90, odnosno 50.8% obolelih od PB. Od toga horeički nevoljni pokreti su bili najčešći (82%), potom distonički pokreti (77.8%) dok su balističke diskinezije (8.9%) bile najređe, tabela 27. Diskinezije su se najčešće javljale pri pretpostavljenim najvišim dozama levodope nakon pojedinačne doze („peak of dose“ diskinezije) (77.8%), u približno polovine bolesnika ispoljavale su se pri kraju dejstva pojedinačne doze leka („end of dose“ diskinezije) (45.6%), dok su bifazičke (na početku i kraju dejstva pojedinačne doze levodope) bile identifikovane kod samo 4.4% ispitanika. Diskinezije su u 73% bolesnika pogoršavale funkcionalne sposobnosti bolesnika i ta onesposobljenost je bila teška u 15.4%, umerena u 46.2% i blaga u 38.5% bolesnika od PB.

Diskinezije su se javljale sa latencom od 74.6±48.8 meseci od započinjanja lečenja L-dopom, odnosno dopaminomimetskim lekovima, tabela 27. Ukupni skor

diskinezija, procenjivana pomoću skale diskinezija (AIMS) iznosio je prosečno 15.3 ± 5.4 , sa intervalom od 1 do 29.

Tabela 27. Vrste, tip, onesposobljenost diskinezija

Diskinezije	
Vrste LID	
Horeja [#]	74 (82.2%)
Distonija [#]	71 (77.8%)
Balizam [#]	8 (8.9%)
Vreme nastanka	
Peak of dose [#]	70 (77.8%)
End of dose [#]	41 (45.6%)
Bifazične [#]	4 (4.4%)
Onesposobljenost diskinezija [#]	
Teška [#]	10 (15.4%)
Umerena [#]	30 (46,2%)
Blaga [#]	25 (38.4%)
Latenca od početka PB (meseci)*	75.8±49.6 (12-252)
Latenca od uvođenja TH (meseci)*	74.6±48.8 (12-252)
Skala diskinezija, skor*	15.3±5.4 (1-29)

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi.

Na tabeli 28 prizana je učestalost različitih autonomnih poremećaja kod obolelih od PB u odnosu na prisustvo LID. Gastrointestinalni autonomni poremećaji su se statistički značajno češće javljali u grupi ispitanika koji su imali nevoljne pokrete, 44.7% u odnosu na 28.8% u grupi obolelih bez diskinezija, $p=0.039$, tabela 28. Ali u odnosu na vrstu gastrointestinalnih poremećaja nije bilo razlike između navedenih grupa.

Tabela 28. Autoimuni poremećaji kod obolelih od PB sa i bez LID

Autonomni poremećaji	LID	NON LID	p
Gastrointestinalni poremećaji [#]	38 (44.7%)	21 (28.8%)	0.039
Opstipacija [#]	31 (81.6%)	16 (72.7%)	
Gastrične smetnje [#]	5 (13.2%)	4 (18.2%)	0.549
Opstipacija+gastrične smetne [#]	2 (5.3%)	1 (4.5%)	
Urinarni poremećaji [#]	45 (52.9%)	27 (38.6%)	0.074
Učestalo mokrenje [#]	31 (36.5%)	20 (28.6%)	0.298
Nokturija [#]	15 (17.6%)	12 (17.1%)	0.934
Urgencija mokrenja [#]	14 (16.5%)	10 (14.4%)	0.708
Inkontinencija [#]	5 (5.9%)	1 (1.4%)	0.153
Impotencija [#]	20 (24.7%)	14 (19.7%)	0.463
Ortostatska hipotenzija [#]	24 (27%)	7 (8.3%)	0.001

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Učestalost urinarnih poremećaja, impotencije kao i vrste urinarnih poremećaja nije se razlikovala kod obolelih od PB u odnosu na LID, tabela 28. Ali ortostatska hipotenzija je kod ispitanika sa diskinezijama bila statistički značajno češće prisutna (27% vs 8.3%), p=0.001.

Tabela 29. Poremećaji spavanja kod obolelih od PB sa i bez LID

Poremećaji spavanja	LID	NON LID	p
Dnevni poremećaji spavanja [#]	27 (30%)	18 (20.7%)	0.155
Prekomerna pospanost [#]	25 (92.6%)	15 (83.3%)	
Ataci spavanja [#]	2 (7.4%)	3 (16.7%)	0.333
Noćni poremećaji spavanja [#]	49 (54.4%)	33 (37.9%)	0.041
Inicijalna insomnija [#]	21 (23.3%)	23 (26.4%)	0.633
Poremećaji sna tokom noći [#]	23 (25.6%)	13 (14.9%)	0.079
Terminalna insomnija [#]	10 (11.1%)	5 (5.7%)	0.200
RBD [#]	5 (5.6%)	6 (6.9%)	0.712
Kosmarni snovi [#]	15 (16.7%)	6 (6.9%)	0.044

RBD: bihejvioralne bolesti spavanja; [#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi

Noćni poremećaji spavanja i košmarni snovi su bili značajno zastupljeniji kod bolesnika koji su imali LID, tabela 29. Naime noćne poremećaje spavanja je imalo 54.4% obolelih sa LID i 37.9% bolesnika bez LID, p=0.041. A košmarni snovi su bili prisutni kod 6.9% obolelih od PB koji nisu imali diskinezije i kod 16.7% obolelih sa LID, p=0.044. Dnevni poremećaji spavanja, vrste dnevnih i noćnih poremećaja spavanja i RBD bili su podjednako zastupljeni u obe grupe obolelih od PB, tabela 29

Tabela 30. Parkinsone psihoze kod obolelih od PD u odnosu na LID

	LID	NON LID	p
Sumanute ideje [#]	7 (7.8%)	4 (4.6%)	0.381
Parkinsone psihoze [#]	31 (34.4%)	10 (11.5%)	0.000
Latenca od početka PB (meseći)*	112.5±55.1 (24-300)	88.3±44.5 (24-180)	0.216
Latenca od uvođenja Th (meseći)*	944±53.1 (12-252)	73.2±38.3 (24-132)	0.250
Parkinsone psihoze (L-dopa) [#]	30 (33.3%)	9 (10.3%)	0.000
Parkinsone psihoze (antiholinergici) [#]	9 (10%)	0 (0%)	0.002
Parkinsone psihoze (dopa agonisti) [#]	21 (23.3%)	4 (4.6%)	0.000
Parkinsone psihoze (amantadin) [#]	5 (5.6%)	2 (2.3%)	0.266

[#] vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi; * vrednosti predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija sa rasponom u zagradi

Parkinsone psihoze su se značajno češće javljale u grupi bolesnika sa diskinezijama i statistički su bile češće ako su bolesnici primali L-dopu, dopa agoniste i antiholinergike, tabela 30. Ali iako su parkinsone psihoze bile učestalije kod obolelih sa

diskinezijama koji su u terapiji imali amantadin (6% vs 2%) ovo nije bila statistički značajna razlika verovatno zbog malog broja ispitanika. Latenca za nastanak parkinsonskih psihoza od uvođenja antiparkinsonske terapije nije se značajno razlikovala između obolelih sa LID i bez LID, tabela 29. Takođe prisustvo sumanutih ideja nije bilo u korelaciji sa diskinezijama, tabela 30.

Varijable uključene u multivarijantnu analizu kod obolelih sa diskinezijama prikazane su u tabeli 31.

Tabela 30. Varijable uključene u multivarijantni model

Variable	OR	95% IP	p
Kliničko demografski parametri			
Uzrast pacijenata	0.97	0.95-1.00	0.069
Uzrast početka PB (< 49 godina i > 50 godina)	1.65	0.93-3.07	0.087
Dužina PB (<10 godina i > 10 godina)	5.38	2.74-10.57	0.001
Dužina terapije (<94 meseca i >94 meseca)	0.1	0.1-0.2	0.001
Inicijalni odgovor na L-dopu (odličan, dobar, slab)	0.36	0.20-0.65	0.001
Doza L-dopa (>537mg i >537mg)	4.37	2.13-8.95	0.001
Bromokriptin (da/ne)	3.28	1.14-9.46	0.028
Amantadin (da/ne)	5.91	3.08-11.34	0.001
Klozapin (da/ne)	3.27	1.47-7.30	0.004
Inhibitori MAO B (da/ne)	0.19	0.04-9.28	0.040
LDE (>659 i >659)	6.11	3.14-11.87	0.001
Autonomni poremećaji			
Gastrointestinalni poremećaji (da/ne)	2.0	1.03-3.88	0.040
Urinarni poremećaji (da/ne)	1.79	0.94-3.41	0.075
Ortostatska hipotenzija (da/ne)	4.06	1.64-10.03	0.002
Poremećaji spavanja			
Noćni poremećaji spavanja (da/ne)	1.89	1.04-3.42	0.036
Poremećaji sna tokom noći (da/ne)	1.95	0.92-4.16	0.082
Kosmarni snovi (da/ne)	2.70	0.99-7.32	0.051
Terapijske komplikacije			
Fluktuacije (da/ne)	9.38	4.70-18.73	0.001
Wearing of (da/ne)	6.29	3.25-12.14	0.001
On off	4.39	1.79-10.81	0.001
Frizing	3.69	1.95-6.99	0.001
On frizing	2.82	1.17-6.81	0.001
Of frizing	4.64	2.35-9.18	0.000
Parkinsonske psihoze			
Parkinsonske psihoze (da/ne)	4.05	1.84-8.91	0.001
Parkinsonske psihoze (L-dopa da/ne)	4.33	1.91-9.81	0.001
Parkinsonske psihoze (dopa agonisti da/ne)	6.31	2.07-19.28	0.001

Multivarijantna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori pojave diskinezija u našoj grupi pacijenata sa PB bili: dužina bolesti preko 10 godina (OR=2.90, 95%IP

1.19-7.10, $p=0.019$), dužina terapije više od 94 meseca ($OR=0.1$, 95%IP 0.09-0.95, $p=0.041$), aktualna doza L-dope veća od 537 mg ($OR=3.62$, 95%IP 1.57-8.35, $p=0.002$) i terapija amantadinom ($OR=2.99$, 95%IP 1.29-6.89, $p=0.010$).

Zaključak 2.

- 1. Polovina obolelih od PB u nekom periodu razvije diskinezije uzrokovane L-dopom.*
- 2. U većini slučajeva oboleli su imali horeo-distoničke nevoljne pokrete vezane za najviše nivoe L-dope u plasmu (tzv. „peak of dose“ ili „vršne“ diskinezije), gotovo polovina bolesnika je imala i diskinezije na kraju dejstva leka (tzv. „end of dose“), a tešku onesposobljenost usled diskinezija imalo je 15.4% obolelih od PB.*
- 3. Kod bolesnika sa diskinezijama, PB je počinjala ranije, trajala duže, stadijum bolesti po Hoehn i Yahr, UPDRS skorovi i skorovi nemotornih simptoma PB su bili teži a rezultati MMSE testa niži.*
- 4. Osobe sa i bez diskinezija nisu se statistički značajno razlikovale po polu, hereditetu, formi bolesti, inicijalnim simptomima na početku bolesti, skorovima na HAMA i HAMD skalama i vremenu početka antiparkinsone terapije.*
- 5. Fluktuacije terapijskog odgovora (fenomene „wearing off“ i »on-off«), motorni blokovi hoda u „on“ i „off“ fazi su se značajno češće javljali kod obolelih sa diskinezijama i to sa značajno kraćom latencom kako od momenta postavljanja dijagnoze PB tako i od momenta započinjanja lečenja.*
- 6. Duže lečenje, korišćenje L-dope, odličan inicijalni odgovor i veće doze L-dope, korišćenje amantadina, bromokriptina i klozapina, kao i viša doza amantadina, i ekvivalentne doze L-dope su statistički značajno češće prisutni u osoba sa diskinezijama.*
- 7. Gastrointestinalni poremećaji, ortostatska hipotenzija, noćni poremećaji spavanja i košmarni snovi su bili satistički značajno češće zastupljeni kod obolelih od PB sa diskinezijama.*
- 8. Kod obolelih sa diskinezijama parkinsone psihoze su se javljale značajno češće kod osoba koje su lečene levodom, antiholinergicima i dopaminskim agonistima.*

9. *Korišćenje inhibitora MAO-B i to u značajno većoj dozi, inicijalni simptomi PB na nozi i dobar ili slab inicijalni odgovor na L-dopu su bili statistički značajno češći u osoba bez diskinezija.*
10. *Trajanje PB duže od 10 godina, lečenje antiparkinsonicima duže od 94 meseca, korišćenje L-dope u višoj dnevnoj dozi od 537 mg i amantadina su faktori koji povećava rizik za razvoj diskinezija kod obolelih od PB za 2.90 odnosno 0.1, 3.62 puta i 2.99 puta, respektivno.*

DISKUSIJA

A). Faktori rizika za pojavi diskinezija uzrokovanih L-dopom

Naše istraživanje je pokazalo da polovina obolelih od PB u nekom periodu razvije diskinezije uzrokovane L-dopom. Horeo-distoničke diskinezije su se najčešće javljale pri pretpostavljenim najvišim dozama leka (tzv. „*peak of dose*“ ili „vršne“ diskinezije), a gotovo polovina bolesnika je imala i diskinezije na kraju dejstva leka (tzv. „*end of dose*“), tešku onesposobljenost imalo je 15,4% obolelih od PB. Jasno je pokazano da je kod bolesnika sa LID PB počinjala ranije, trajala duže, da je stadijum bolesti po Hoehn i Yahr bio teži, UPDRS skorovi i skorovi nemotornih simptoma PB takođe teži ali je rezultat na MMSE testu bio niži. Isto tako ovi bolesnici češće su imali fluktuacije terapijskog odgovora (tzv. „*wearing off*“ ili »on-of« fenomen), češće su razvijali motorne blokove hoda (tzv. *freezing*) u „on“ i „off“ fazi i to sa kraćom latencom kako od momenta postavljanja dijagnoze PB tako i od momenta započinjanja lečenja. Duže lečenje, prijem L-dope, odličan inicijalni odgovor i veće doze L-dope, prijem amantadina i veća doza amantadina, prijem bromokriptin i klozapina i veće ekvivalentne doze L-dope su faktori koji su bili u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa diskinezijama kod naših oboleli. Autonomni poremećaji, gastrointestinalni, ortostatska hipotenzija, noćni poremećaji spavanja i parkinsonse psihoze su bili značajno zastupljeniji kod bolesnika sa LID, pri čemu su oboleli sa parkinsonim psihozama češće primali L-dopu, dopa agoniste i atiholinergike. Kao najsnažniji prediktori diskinezija izazvanih L-dopom izdvojeni su dužina lečenja više od 94 meseca, aktuelna doza levodope veća od 537 mg na dan i prijem amantadina. Inicijalni simptomi bolesti na nozi, veći problemi u svakodnevnom funkcionisanju mereni skalom SE i značajno češći prijem inhibitora MAO-B i to u većoj dozi su faktori koji su bili značajno povezani sa grupom obolelih koji nisu razvili diskinezije.

Naše istraživanje je pokazalo da 50.8% obolelih od PB u nekom periodu razvije diskinezije uzrokovane L-dopom, što je u skladu sa nalazima drugih studija preseka (30%-80%) /136/. Ovakav raspon se objašnjava različitim metodološkim pristupima u identifikovanju diskinezija, različitim uzrasnim grupama koje su analizirane, kao i razlikom u dužini praćenja. Diskinezije su se javljale statistički značajno češće u osoba kod koji je PB trajala duže (prosečno 12.5 godina). Osobe bez diskinezija imale su

simptome PB prosečno 6.7 godina. Van Gerpen i sar. /137/ su u grupi od 126 bolesnika sa PB pokazali da je verovatnoća da će se diskinezije razviti u prvih pet godina bolesti 30%, odnosno 59% za 10 godina. Više studija je pokazalo da je učestalost diskinezije 20-40% ako PB traje 4-7 godina /136,138/.

Slično drugim autorima /98/, kao najčešće tipove diskinezija izazvane L-dopom identifikovali smo horeju i distoniju, a balizam je imalo samo 8.9% obolelih. One su se najčešće javljale pri pretpostavljenim najvišim dozama leka (tzv. „*peak of dose*“ ili „vršne“ diskinezije), ali gotovo polovina bolesnika imala je LID i na kraju dejstva leka (tzv. „*end of dose*“). Diskinezije su za 73% naših ispitanika bile onesposobljavajuće, od toga je 15.4% imalo tešku onesposobljenost što odgovara nalazima u drugim studijama. Sidnejska multicentrična studija je pokazala da 94% bolesnika posle 15 godina lečenja ima diskinezije, od toga 54% ne smatra da ih diskinezije onesposobljavaju, za 46% one su onesposobljavajuće a samo 12% razvija teške diskinezije /88/. To odgovara i nalazu jedne populacione studije gde bi posle 10 godina lečenja samo 12% obolelih imalo diskinezije koje se ne mogu kontrolisati prilagođavanjem terapije a 43% bi bili oni sa diskinezijama koje se mogu kontrolisati/137/.

Razvoj diskinezija je udružen sa različitim faktorima rizika kakvi su raniji početak bolesti, duže trajanje i težina PB, duže trajanje lečenja L-dopom, veća kumulativna doza L-dope, veća dnevna doza L-dope u trenutku ispitivanja, ali i njena početna dnevna doza, ženski pol i mogući genetski faktori /85,96/. Naša studija potvrdila je značaj većine ovih faktora u razvoju diskinezija izazvanih L-dopom.

Poznato je da se kod bolesnika sa ranim početkom PB, fluktuacije i diskinezije češće javljaju i imaju teži tok nego kod obolelih sa kasnim početkom PB /139/. Međutim velika je verovatnoća da su oboleli sa ranim početkom PB nosioci neke od mutacija za monogensku PB, pa su zato uzrast na početku PB i genetska predispozicija faktori rizika za LID koji su verovatno međusobno povezani /90,140/. Na primeru monogenских formi PB pokazana je uloga genetskih faktora u nastanku diskinezija, pa tako svi bolesnici sa PB kod kojih je otkrivena mutacija PARK2 imaju LID i 84% pacijenata sa PINK1 mutacijom /140/.

Oboleli sa LID uključeni u naše istraživanje imali su prosečno 47.3 ± 9.6 godina kada je PB počela. Poznato je da posle 5 godina lečenja L-dopom, LID ima više od 50% bolesnika kada PB počinje između 40-59. godine, što upravo odgovara nalazu naše

studije, dok takva učestalost opada sa godinama, pa u u grupi sa početkom između 60-69. godine ona iznosi 26% a samo 16% kada PB počinje posle 70. godine života /85/. Kostić i sar. /139/ posle 5 godina lečenja L-dopom nalaze diskinezije kod čak 90% bolesnika kod kojih je PB počela pre 40. godine života. Bolesnici sa ranim početkom PB (do 40 godina) u poređenju sa bolesnicima sa kasnim početkom PB (posle 60 godina), imaju bolji inicijalni odgovor na L-dopu ali je rizik za razvoj motornih komplikacija veći, što je i rezultat našeg istaživanja. Isti autor stoga preporučuje inicijalnu terapiju dopaminskim agonistima umesto L-dope kod bolesnika sa PB ranog početka /141/.

Težina PB u našem istraživanju bila je takođe značajan faktor za nastanak diskinezija. Oboleli od PB sa LID imali su statistički značajno teže stadijume PB u „on“ i „off“ fazi, veće skorove na UPDRS skali. Ovaj nalaz odgovara nalazu studije Hausera i sar. iz 2006g gde je jedan od faktora koji je značajno doprinio ranijoj pojavi diskinezija bio izraženiji stadijum bolesti po H-Y /142/. Uznapredovale forme PB sa obimnijim patološkim nalazom nakon uvođenja L-dope praćene su bržim nastankom težih diskinezija u poređenju sa blažim formama bolesti /143/, što je potvrđeno i na životinjskom modelu PB /92/.

Fluktuacije terapijskog odgovora, kod obolelih od PB bili su značajni faktori rizika za nastanak diskinezija u našoj studiji jer je njih imalo 80% obolelih sa LID. Takođe „wearing off“, „on-off“ fenomeni, frizing u „on“ i „off“ fazi su se značajno češće javljali kod obolelih sa LID. U DATATOP studiji /138/ posle 20.5 ± 8.8 meseci od početka terapije fenomen „wearing off“ imala je polovina obolelih, diskinezije trećina a „on-off“ fenomen oko 10% obolelih od PB. Rizik za nastanak motornih fluktuacija i diskinezija povećava se za 10% svake godine od prijema dopaminomimetskih lekova /144/. Motorne fluktuacije i diskinezije su u međusobnoj korelaciji jer prisustvo jedne utiče na raniji nastanak druge komplikacije /139,142/. Faktori koji se dovode u vezi sa ranijim nastankom motornih fluktuacija su veća kumulativna doza L-dope kao i veća kumulativna ekvivalentna doza L-dope i pojava diskinezija /142./ A tretman pramipeksolom, početak bolesti u 65 godini. ili starijem uzrastu su faktori koji se dovode u vezu sa kasnijim nastankom motornih fluktuacija /142/.

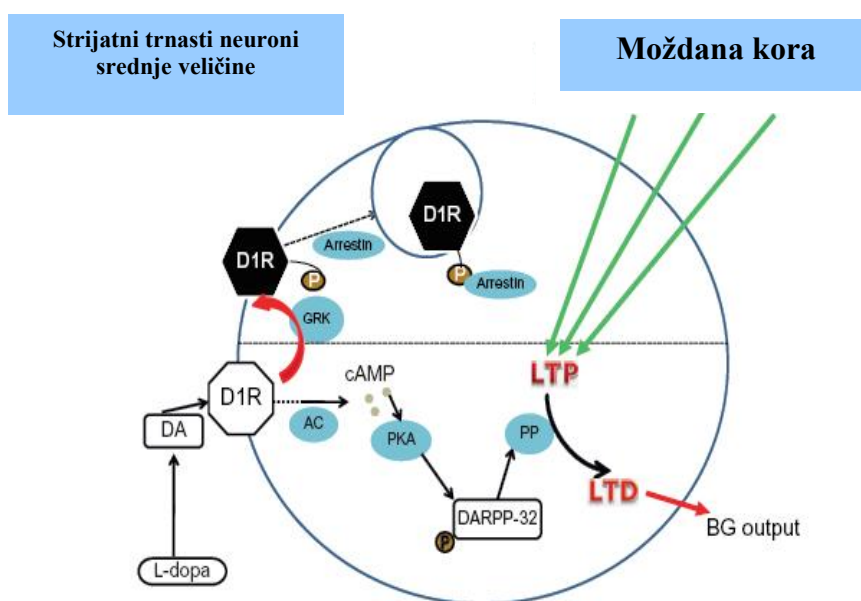
Kao faktor rizika za nastanak diskinezija navodi se i ženski pol koji je vezan za specifične polimorfizme za dopaminske receptore i dopaminske transportere /96/. U našem istraživanju LID su bile podjednako zastupljene kod oba pola.

Dužina lečenja L-dopom je takođe faktor rizika za nastanak LID. Tako Schrag i Quinn /87/ nalaze diskinezije kod 32% bolesnika lečenih L-dopom 6-9 godina i kod 89% lečenih duže od 10 godina. Ukratko, pretpostavlja se da će nakon dovoljno dugog lečenja L-dopom svi bolesnici na kraju razviti diskinezije /88/. U našem istraživanju kod obolelih sa LID lečenje je trajalo statistički značajno duže u odnosu na obolele bez LID.

Svi pacijenti sa LID, u našem istraživanju, primali su L-dopu, prosečna dnevna doza L-dope i ekvivalentna doza L-dope bila je statistički značajno viša u odnosu na obolele bez LID. To je u skladu sa ELLDOPA studijom /74/ koja je ukazala da je učestalost diskinezija i „wearing off“ rasla sa porastom dnevne doze L-dope.

Intermitentna (pulsna) nefiziološka stimulacija dopaminskih receptora u bazalnim ganglijama pri upotrebi standardnih peroralnih formi dopaminomimetika, što je bio slučaj kod svih naših pacijenata, pokazano je povećava rizik za razvoj LID u poređenju sa kontinuiranom dopaminergičkom stimulacijom (CDS) /89,145/. U fiziološkim okolnostima, dopaminergički neuroni SNpc kontinuirano prazne akcijske potencijale bilo tonički ili fazno (novi stimuli/pospešivanje) uslovljavajući da se nivoi dopamina u strijatumu održavaju konstantnim a dopaminski receptori kontinuirano aktivnim /145/. Kako PB napreduje gube se strijarni dopaminergički neuroni i sposobnost skladištenja i regulisanje oslobađanja dopamina, a preostali receptori se oslanjaju na prisustvo egzogenih dopaminergičkih lekova koji imaju kratak poluživot u plazmi (90 minuta za L-dopu) usled čega dolazi do nefiziološke intermitentne, pulsne, stimulacije dopaminskih receptora /102,146/. Kod PB ranog početka sa LID, studija sa PET scenom i 18F-dopa je pokazala da, postoji veliki poremećaj u sintezi, skladištenju i oslobađanju dopamina usled čega je nivo sinaptičkog dopamina veoma varijabilan /105/. Egzogeni L-dopa se takođe može dekarboksilisati i oslobađati kao dopamin iz serotonergičkih terminala, strijarnih kapilara, noradrenergičkih neurona i neaminergičkih strijarnih interneurona /147/. To haotično, nekontrolisano oslobađanje dopamina kao lažnog neurotransmitera iz nedopaminergičkih završetaka dovodi do nefiziološke stimulacije dopaminskih receptora i izgleda doprinosi nastanku LID /148/.

Gubitak dopaminergičke inervacije i pulsatilna stimulacija dopaminskih receptora (L-dopom) dovodi do hipersenzitivnosti i povećanja ekspresije receptora na postsinaptičkoj membrane trnastih neurona srednje veličine (MSN-s) /101/. U PB nedostatak dopamina praćen je izraženom modifikacijom odgovora MSN-s na dopaminergičke lekove. A direktan odnosu između promena na nivou postsinaptičkih D1 receptora (hipersenzitivnost i pojačana ekspresija D1R) i težine LID je nedavno jasno identifikovan /149/.



Slika 3. Desenzitizaciju D1R, gubitak depotencijacije /89/

Gornji deo slike pokazuje desenzitizaciju D1R, fosforilacija D1R pomoću GRKs (G-protein vezana receptorska kinaza), vezivanje za arestin i obrazovanje endocitnog kompleksa.

Donji deo slike pokazuje gubitak depotencijacije posle hronične nefiziološke stimulacije D1R L-dopom, AC (adenilat ciklaza), cAMP, protein kinasu A (PKA), cAMP-regulatorni fosfoproteina 32 kDa (DARPP-32), protein-phosphatase-1 (PP-1)

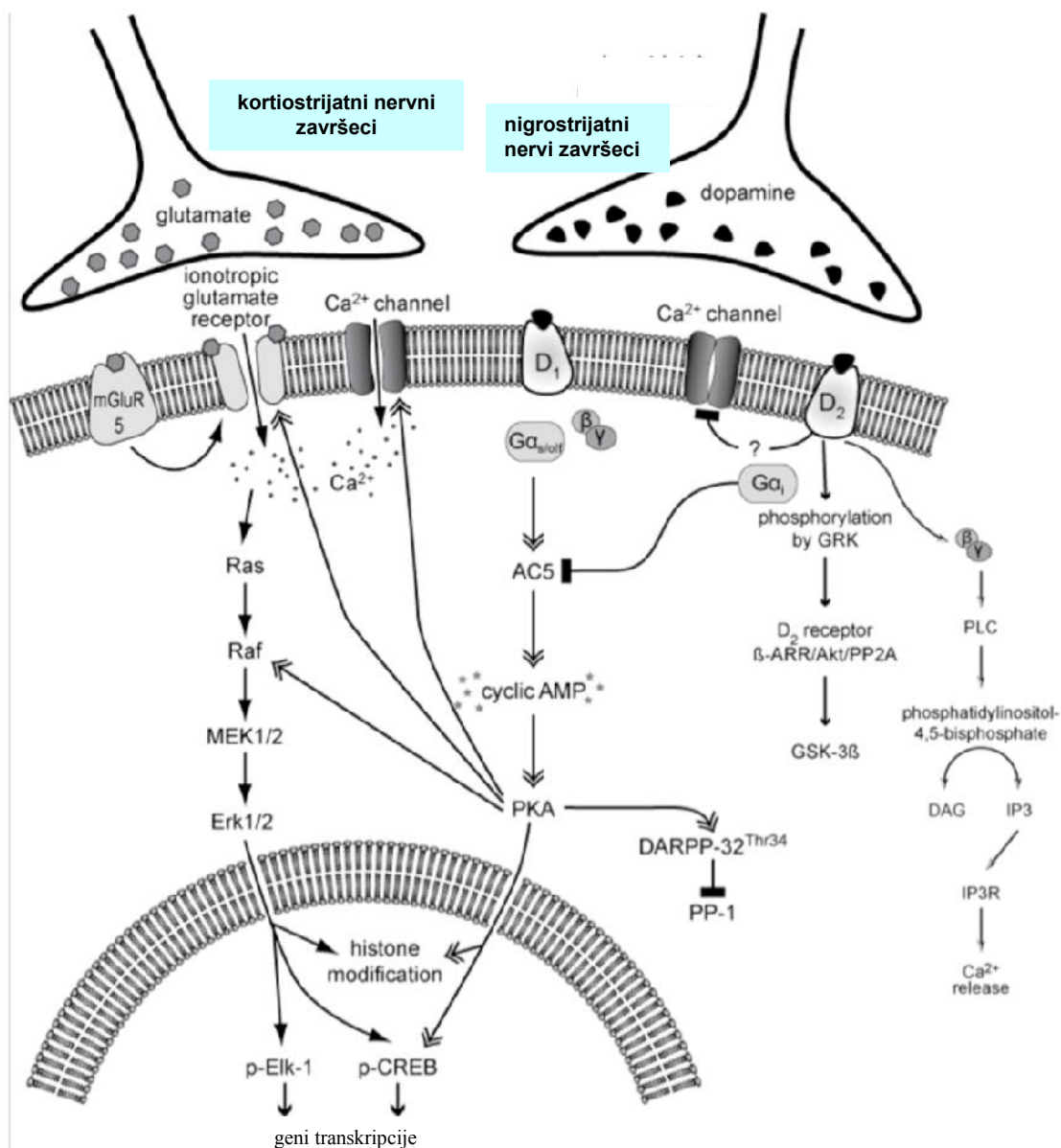
Perzistentna stimulacija dopaminskih receptora, u normalnim uslovima, dovodi do njihove desenzitizacije (gubitak odgovora na produženu stimulaciju) i indikuje receptorsku internalizaciju a u LID, predpostavlja se, proces desenzitizacije i internalizacije je oštećen /150/.

U normalnim uslovima kao odgovor na perzistentnu stimulaciju dolazi do razvoja desenzitizacije D1R u dve etape, slika 3. Prvo nastaje aktivacija zavisnog receptora fosforilacijom pomoću G-protein vezane receptor kinaze (GRKs) a potom sledi njegovo vezivanje za arestin što je znak za internalizaciju, slika 3 /89/. Ta

interreakcija D1R i arrestina potpomaže obrazovanje endocitnog kompleksa i posledičnu internalizaciju receptora u endocitnoj vezikuli /89/. U LID ovaj proces je modifikovan jer je ekspresija D1R povećana a izmenjena je i njihova subcelularna distribucija što je dokazano u eksperimentima na životinjama, sa diskinezijama, kod kojih je veći broj D1R identifikovan na plasma membrani /151/.

Prekliničke studije sa agonistima D1 receptora su pokazale da oni imaju dobar antiparkinsoni efekat ali takođe uzrokuju diskinezije, što se objašnjava njihovim kratkim poluživotom ali i biohemijskim promenama na nivou samih receptora /152/. D1R su u stvari G-protein vezani receptori, koji stimulišu adenilat ciklazu (AC) /152/. U PB, usled dopaminergičke denervacije i hronične primene L-dope, dolazi do hipersenzitivnosti i pojačane ekspresije D1 receptora, povećava se nivo G-proteina i menja se aktivnost čitave signalne kaskade, slika 3 /152/. Produžena senzitivizacija D1R u normalnim uslovima je kontrolisana delom pomoću GRKs i ona je signal za receptorsku internalizaciju čime se sprečava dalji odgovor receptora, slika 3 /152/. Na primer, kod primata, primena MPTP dovodi do poremećaja regulacije GRK-s a L-dopa normalizuje njenu aktivnost i signifikantno smanjuje diskinezije što je verovatno vezano za povećanu internalizaciju D1 receptora /153/.

Strijadni neuroni direktnog puta imaju D1R i produkuju uz GABA-u dinorfin i substanciju P a trnasti neuroni srednje veličine indirektnog puta imaju više D2R i produkuju enkefalin /89/. Stimulacija D1R ili D2R, kao odgovor na terapiju L-dopom, izaziva aktivaciju odnosno inhibiciju adenilat-ciklaze (AC) i ima suprotan efekat na intracelularni nivo cAMP /154/. Povećanje nivo cAMP nastalo usled aktivacije AC, aktivira protein kinasu A (PKA) i pokreće fosforilaciju dopamina i cAMP-regulatornog fosfoproteina 32 kDa (DARPP-32) koji je sam po sebi moćan inhibitor protein-phosphatase-1 (PP-1) slika 3 /89/. Ceo ovaj kaskadni lanac se završava fosforilacijom intracelularnih proteina, glutamatergičkih receptora, ekstracelularne regulišuće signalne kaskade 1 i 2 (ERK1/2) i proteina odgovornih za translaciju i gensku transkripciju, slika 4 /155/. Neke studije su pokazale da je nivo fosforilisanih molekula značajno veći kod eksperimentalnih životinja sa diskinezijama, posle primene L-dope, u poređenju sa onima koje nisu imale diskinezije /156/.



Slika 4. Mehanizam nastanka LID, senzitivacija D1 i D2 receptora /155/

Dalje u receptorskoj kaskadi, Ras, ERK1/2, elementi signalnog puta, takođe postanu hiperaktivni kao odgovor na supersenzitivnost D1R a potvrda povezanosti kaskade D1R/PKA/DARPP-32 i LID je povećanje fosforilacije ERK, slika 4 /155,156/. Inhibitori ERK1/2 ili inhibitori drugih posrednika značajno bi smanjili težinu LID /152,166/. Nedavne studije koje su ispitivale ulogu ERK1/2 na razvoj LID naglašavaju njihov značaj u budućnosti kao potencijalne antidiskinetičke terapije /156/. Takođe intrastrijatna injekcija sa Rp-cAMPS ili genetička inaktivacija DARPP-32 može sprečiti pojavu LID /156/. Ovo je značajno jer dopaminergička nigrostrijatna i glutamatergička kortikostrijatna transmisija na MSN-s se odvija preko dopaminergičkih i

glutamatergičkih receptora /152/. Aktivacija Ras/ERK puta dovodi do fosforilacije subjedinice GluR1 na AMPA receptorima koji su lokalizovani u sinapsi, olakšavajući glutamatergičku transmisiju a mogu biti odgovorni i za gubitak depotencijacije u kortikospinalnoj sinapsi, slika 4 /156,157/.

Dopaminski D3 receptori se koeksprimiraju sa D1R u direktnom putu a njihova aktivnost je povećanje u LID kako je pokazano na animalnom modelu ali u in vivo modelima dobijeni podaci su protivrečni /158/. U našem ispitivanju nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na korišćenje pramipeksola i ropinirola kod obolelih u obe grupe. Pacijenti koji su lečeni kabergolinom, ropinirolom i pramipeksolom imaju manje motornih komplikacija („wearing off“, diskinezije, „on-off“, motorne fluktuacije) nego pacijenti lečeni levodopom posle 2.5 godine praćenja /76,77,78/. U našem istraživanju oboleli sa diskinezijama su značajno češće imali u terapiji bromokriptin što je u skladu sa nedavnim istraživanja koja su pokazala da u pogledu diskinezija nema značajne razlike između grupa sa bromokriptinom i L-dopom /95/.

Izgleda da D2R u striopalidarnim neuronima mogu uticati na razvoj LID /159/. Agonisti D2 receptora su efikasni za neke simptome PB u ranim stadijumima bolesti, ne izazivaju diskinezije jer de novo terapija obično ne izaziva značajne LID. Ali motorna senzitivacija i razvoj diskinezija može nastati ako su D2R izloženi pojačanoj ekspresiji L-dope /152/. D2R su povezani sa G proteinima, njihovom aktivacijom inhibira se AC što dovodi do smanjenja aktivnosti PKA. Aktivnost G proteina je kontrolisana pomoću regulatora G protein signala (RGS) 9-2, slika 4 /152/. Oni pripadaju RGS familiji GTP-aznih akceleratornih kinaza i imaju ekspresiju u strijatumu sa D2R u strijatnim trnastim neuronima srednje veličine, ali i u i delovima mozga koji su odgovorni za pokrete, motivaciju, raspoloženje. RGS9-2 brzo inaktiviše aktivnu α subjedinicu G proteina /152/. Sniženje nivoa RGS9-2, u studijama na pacovima, posledica je denervacije strijatuma, izaziva povećanje aktivnosti D2R i razvoj LID /159/. U MPTP modelu sa majmunima i pacovima pokazano je da povećanje ekspresije za RGS9-2 redukuje LID /159/. Postoje dokazi da je RGS2-9 specifičan regulator D2R celularne funkcije i da je ekspresija RGS9-2 inhibisana dopamin-posrednom internalizacijom D2R /160/. Prema tome RGS9-2 inhibiše interakciju D2R i G-proteina i na taj način kontroliše LID /160/. Hronična primena L-dope smanjuje nivo RGS9-2 i povećava aktivnost D2R, što

izazivaju povećanje motornih izlaznih signala i uzrokuje teže diskinezije i potvrda je da je aktivacija direktnog strionigralnog puta najvažnija u nastanku diskinezijama /160/.

Glutamatergički, kortikostrijatni i interneuroni acetil holina takodje mogu uticati na strijatnu funkciju preko drugih receptora koji su lokalizovani sa postsinaptičkim dopaminskim receptorima (adenozin, glutamatergički receptori) /152/. Aktivnost strijatuma može biti modulirana i pomoću monoamina kao što su noradrenalin i serotonin, nezavisno od dopamina.

I kliničke i prekliničke studije naglašavaju značajnu ulogu glutamatnog sistema u patofiziologiji diskinezija./152/. Opšte je prihvaćeno da se za lečenje diskinezija koristi amantadin, slab antagonist glutamatergičkih receptora /161/. Amantadin je nekompetitivni blokator NMD receptora koji ublažava LID ali bez uticaja na antiparkinsoni efekat L-dope. Nalaz naše studije da su bolesnici sa diskinezijama izazvanim L-dopom u odnosu na one bez njih značajno češće primali amantadin, može se objasniti činjenicom da je to u ovom trenutku jedini lek koji specifično smanjuje njihovu pojavu i intenzitet /161/. Amantadin, ima direktni antidiskinetički efekat i u više studija je pokazana njegova efikasnost (300-400 mg/dnevno) /89/. On popravlja diskinezije u oko 50% slučajeva a neke studije ukazuju da je on efikasan u toku prve godine a da posle 3-8 meseci gubi efikasnost dok druge studije ukazuju na njegov dugotrajniji efekat /162/. Iako je dokazano da je amantadin efikasniji ako se primeni u većim dozama, potrebno je kod starijih pacijenata dozu smanjiti zbog kognitivnih neželjenih efekata.

Prekliničke studije su pokazale da kod LID postoje promene u ekspresiji, fosforilaciji, sinaptičkoj organizaciji strijatnih glutamatnih receptora /163/. Picconi i koautori su nedavno pokazali da kod diskinetičkih pacova, sa 6-HDA lezijama, postoji nedostatak kortikostrijatne sinaptičke plastičnosti /164/. Oni su pokazali da kortikostrijatni neuroni kod pacova sa LID gube sposobnost za depotencijaciju, u produženoj potencijaciji koja je indukovana niskim frekvencama /164/. Kasnije je pokazano je da kod diskinetičkih pacova postoji promene u gustini NMDA receptora u odnosu na nediskinetičke pacove. Na postsinaptičkoj membrani pacova sa LID značajno povećan nivo NR2A subjedinice dok je nivo NR2B subjedinice značajno snižen /165/. Redukcija ekspresije za NR2B bila je otkrivena paralelo sa promenom u porodici proteina, membranski vezane gvanilat kinaze (MAGUK). Tretman pacova, bez LID, sa

sintetičkim peptidima koji imaju sposobnost da NR2B subjedinicu vežu za MAGUK proteine bila je dovoljna da izazove diskinezije /165/. Prema tome redistribucija NR2B subjedinice je važna jer uzrokuje poremećaju glutamatergičke transmisije što je od značaja u nastanku LID /165/.

Brza glutamatergička transmisija u strijatum iz korteksa se odvija pomoću metabotrofičkih glutamatnih receptora (mGluR) /152/. Za mGluR5, podtip glutamatnih receptora, nedavno je objavljeno da imaju antidiskinetički efekat /166,167/. Antagonisti receptora sprečavaju promene u postsinaptičkoj membrani koje su vezane sa LID kao što su sniženje Δ FosB, prodynorphin mRNA i pERK1 /152/.

Predpostavlja se kod LID postoji povećanje aktivnosti strijatnog alfa-amino-3-hidroksi-5metil-4-izoksazolepropionik acida (AMPA) glutamatnih receptora kao i njihova redistribucija na postsinaptičkoj membrani /152/. Antagonisti AMPA receptora kod MPTP majmuna i pacova sa 6-OHDA inhibišu molekularne promene i slabe ekspresiju za LID /166/ .

Dopamin posredna motorna aktivnost bazalnih ganglija, takođe može biti modulirana adenozinom, preko adenozin A2A receptora koji se nalaze u dendritima trnastih strio-palidarnih GABA neurona u funkcionalnom kompleksu sa DR2 i mGlu5 receptorima /152/. Istovremena aktivacija D2R i blokada A2A adenozin receptora smanjuje strijatnu glutamatergičku transmisiju. Klinička ispitivanja su pokazala da istovremena primena dopaminergičke terapije i antagonista A2A receptora dovodi do značajnog pogoršanja LID /100,167/. Ali selektivni antagonisti glutamatnih i adenzinskih receptora predloženi su kao antidiskinetički lekovi. Obećavajući rezultati dobijeni su u prekliničkim i početnim kliničkim ispitivanjima ali njihova bezbednost, efikasnost još je nedovoljno ispitana /168/. Nedavne prekliničke studije sa agonistima adenosina, ukazuju, da se njihovom primenom može smanjiti doza L-dope koja je potrebna za optimalno funkcionisanje bolesnika sa PB i na taj način posledično redukovati LID /167/.

Noradrenergički sistem takođe ima uticaj na nastanak LID. Antagonosi α 2-adrenoreceptora smanjuju LID u MPTP modelu sa sa primatima i 6-OHDA modelu na pacovima /169/. Autori navode da je smanjenje diskinezija udruženo sa smanjenjem nivoa strijatnog ekstracelularnog dopamina /169/. Njihov antidiskinetički efekat kod pacijenta sa PB je sporan ali dosadašnja ispitivanja ukazuju da oni redukuju "off" ali ne

utiču na LID /170/. Takođe postoje nagoveštaji da antagonisti α 1-adrenoreceptora imaju potencijalni antidiskinetički efekat /169./

Uzročna veza između serotoninskog sistema i LID pokazana je nedavno, kada su LID nestale usled lezije ascendentnih 5-HT projekcija a značajno smanjenja LID postignuto primenom agonista serotoninskih receptora 5-HT1A i 5-HT1B /171/. Takođe su i klinička ispitivanja potvrdila da agonista 5-HT1A, serozitan, popravlja diskinezije jer smanjuje nivo strijarnog ekstracelularnog dopamina koji nastaje usled primene L-dope/169/.

U bazalnim ganglijama postoje dva glavna izlazna puta koji nastaju iz strijarnih trnastih neurona srednje veličine /MSN-s). Prvi, direktni put se projektuje iz strijatum do pars interna globusa palidusa (GPi) i pars retikularis substancije nigre (SNpc) i indirektni put koji se projektuje na GPi/SNpr preko GPe i STN /89/. Fiziološka dopaminergička transmisija nigrostrijarnih neurona na MSN-s igra važnu ulogu u potencijaciji i depotencijaciji sinapse u kortikospinalnom putu. Ponavljana stimulacija može izazvati bilo porast sinaptičke snage poznat kao dugotrajna potencijacija (LTP) ili njeno trajno smanjenje poznato kao dugoročna depresija (LTD), što predstavlja sinaptičku plastičnost. /89/. Jedinstvena osobina strijarnih neurona je da se neuroplastičnost i nivo dopamina regulišu aktivacijom D1 i D2 receptora. Dopamin aktivira D1 receptore i indukuje LTP a za LTD potrebna aktivacija i D1 i D2 receptora /164/.

Prema tome poremećaj normalne sinaptičke plastičnosti je snažno povezan sa pojavom LID /172/. Kompletan denervacija strijatum ukida oba oblika kortikostrijarne plastičnosti. Pojava diskinezija, usled specifičnih promena u kaskadnom putu između D1/PKA/DARPP-32 dovodi do inhibicije PP-1 i gubitka sinaptičke depotencijacije u kortikostrijarnim sinapsama /173/. To je uzrok sinaptičke saturacije i nastanka nefizioloških motornih krugova u bazalnim ganglijama /173/. L-dopa može obnoviti normalnu sinaptičku plastičnost kod osoba koje su bez diskinezija ali ne i kada su LID prisutne /174/. Predpostavlja se da pacijenti sa LID gube sposobnost za normalnu depotencijaciju sinapse, jer kod njih postoji i gubitak mehanizama koji su u osnovi „sinaptičkog zaboravljanja“ što je uzrok patološkog čuvanja informacija, koje bi u normalnim uslovima bile izbrisane, i nastanka abnormalnih motornih obrazaca odnosno LID /157,175/.

Parkinsonove psihoze imaju prevalencu od 15-40% i obično se shvataju kao sporedni efekat antiparkinsonske terapije a faktor rizika za njihov nastanak je dužina lečenja /176/. To odgovara nalazu naše studije, gde je 34.4% obolelih sa LID razvilo parkinsonove psihoze. Tradicionalno nastanak vizuelnih halucinacija se vezuju za preteranu stimulaciju mezolimbickih D3 i D4 dopaminskih receptora usled dopaminergičkog tretmana /177/. Poznato je da prijem gotovo svih antiparkinsonskih lekova ili povećanje njihove doze indukuje nastanak halucinacija a smatra se da je dopamin odgovorniji za njihov nastanak u odnosu na L-dopu /178/. Ecker i sar. su dokazali da su pergolid, ropinirol, pramipeksol i kabergolid povezani sa većim rizikom za razvoj psihoza /179/. A selegilin, amantadin, antiholinergici i COMT inhibitori mogu pogoršati ili čak ubrzati razvoj psihoza kod PB /180/. Naši ispitanici sa LID su značajno češće primali L-dope, dopa agonista i antiholinergike. Kao faktori rizika za nastanak halucinacije navode se poremećaji ponašanja u REM spavanja (RBD) i demencija, a genetski faktora (polimorfizam serotoninskog transportera i 5HT2A receptora) dokazano je, nemaju uticaj na nastanak halucinacija/178,181/.

Klozapin je atipičan antipsihotik sa složenim mehanizmom delovanja. On deluje antagonistički na D1, D2, D4 i 5HT2A receptore a agonistički na 5HT1a receptore /182/. Atipičan antipsihotik klozapin se pokazala da poboljšava kontrolu diskinezija do 50% bez pogoršanja motornih simptoma PB /182/. To jednim delom može biti i objašnjenje za češće korišćenje klozapina u ovoj grupi bolesnika, jer i on poseduje antidiskinetički efekat /161/, ali je mnogo verovatnije da je u pitanju veća učestalost medikamentoznih psihoza u ovoj grupi.

Zanimljiv je i podatak da su bolesnici koji nisu razvili diskinezije statistički značajno češće primali deprenil i u značajno većoj prosečnoj dozi (inhibitor MAO B), ali je i obim i metodologija naše studije nedovoljna za pretpostavku da ovaj lek ima protektivno dejstvo u nastanku diskinezija. Za selegilin i rasagilin je pokazano da povoljno utiču na simptome PB ako se primene rano ali nije dokazano da njihova dugoročna primena redukuje rizik za nastanak diskinezija /89/. Za vreme TEMPO studiji je pokazano da 25% pacijenta razvija diskinezije i da nema razlike izmedju grupa kada su inhibitori MAO-B primenjeni inicijalno ili kasnije tokom bolesti /71/. Neke studije su pokazala da je primena inhibitora MAO B u ranoj fazi PB bila povezana sa statistički značajno ređim fluktuacijama motornog odgovora, dok takva razlika nije

uočena kada su u pitanju diskinezije /183/. Takođe podaci iz literature ukazuju da pacijenti koji su lečeni selegilinom imaju manji rizik za razvoj frizinga /31/.

Entakapon se takođe pokazao kao efikasan u prolongiranju dejstva L-dopu kod bolesnika sa motornim fluktuacijama. Ali u našem ispitivanju nije nađena uzročna veza između diskinezija i COMT inhibitora. LARGO studija je pokazala da entakapon i rasagilin u kombinaciji sa L-dopom značajno ali blago redukuju vremena bez onesposobljavajućih diskinezija u poređenju sa placeboom /184/. Rana primena entakapona sa L-dopom na animalnom modelu sa miševima, dozvoljava dobru kontrolu simptoma, odlaže pojavu diskinezija i smanjuje njihovu težinu /185/. Medjutim ovi rezultati nisu potvrđeni u studijama na humanoj populaciji /186/. Nepublikovana studija STRIDE-PD pokazala je da je vreme pojave diskinezija bilo kraće kod pacijenata sa L-dopom i entakaponom jer je verovatno dnevna doza L-dope bila visoka/89/.

Autonomnu disfunkciju imaju gotovo svi oboleli u nekom stadijumu PB. Sidnejska multicentrična studija je pokazala da posle 15 godina lečenja 71% obolelih ima neke od autonomnih poremećaja kao što su opstipacija, nokturiya, ortostatska hipotenzija /37/.

Ortostatska hipotenziju se značajno češće viđala u grupi obolelih sa LID kod naših ispitanika. Podaci iz literature ukazuju da njena prevalenca u PB raste sa uzrastom, iznosi 16-58% /35/. Neke studije su ukazale da su stariji uzrast, muški pol, dužina i težina PB, dopaminergička terapija, faktori rizika za nastanak OH /187,188/. U velikoj studiji Sakakibara i saradnika pokazano je da oboleli koju su lečeni L-dopom i dopa agonistima imaju češće noćno mokrenje u odnosu na pacijente koji su na monoterapiji sa L-dopom /189/. U nekim studijama je pokazano da vrednosti krvnog pritiska fluktuiraju zajedno sa motornim simptomima kod pacijenata sa „wearing off“, što može da predstavlja autonomnu disfunkciju nastalu u PB ili posledicu antiparkinsonske terapije ili oboje /190/.

Poremećaji spavanja su među najčešćim nemotornim simptomima PB sa prevalencom od 40-90% /191/. Noćni poremećaji spavanja i košmarni snovi značajno češće su se javljali kod obolelih sa diskinezijama u našem istraživanju. Kao faktori rizika za nastanak noćnih poremećaja spavanja navode se dužina bolesti, depresivni simptomi, dopaminergički lekovi i komplikacije dopaminergičke terapije (diskinezije i

„wearing off“) /192,193/. Jedna multicentrična studija je pokazala da teže noćne poremećaje spavanja imaju pacijenti u 4. stadijumu bolesti po H-Y u poređenju sa pacijentima koji su u ranim ili umerenim fazama bolesti (H-Y, I-III) /193/. Suprotno u studiji Dhawana i saradnika noćni simptomi, noćni grčevi, distonija i tremor opservirani su i kod nelečenih bolesnika na početku PB /194/.

U odnosu na skor na HAMD skali nije bilo statistički značajne razlike između obolelih sa i bez LID. Oboleli od PB u našem istraživanju imali su blagu depresiju (prosečno 11.7 za grupu sa LID i 10.3 za grupu bez LID). Nedavni pregled 104 studije je pokazao da major depresija ima učestalost od 17%, minor depresija od 22% a distimija od 13% /195/. Depresivni poremećaji mogu biti prva manifestacija PB ali često se javljaju sa anksioznošću i kognitivnim poremećajima. Disfunkcija dopaminergičkog, noradrenergičkog i serotoninergičkog sistema su odgovorne za patogenezu depresije u PB, a kao potvrda su studije sa PET u kojima je pokazano sniženje dopamina i noradrenalina u locusu ceruleus i nekoliko regiona limbičkog sistema, amigdala, talamus, ventralni strijatum /178/.

Oboleli sa PB, u našem istraživanju, imali su blag anksiozni poremećaj, ali se skor na HAMA skali nije statistički značajno razlikovao u odnosu na diskinezije. Smatra se da anksioznost ima oko 40% obolelih sa PB, najčešće se opisuju napadi panike posebno vezani za „off“ periode, generalizovani anksiozni poremećaj i socijalne fobije /178/. Faktori koji se dovode u vezu sa anksioznim poremećajima su težina bolesti, posturalna nestabilnost, motorni blokovi hoda, diskinezije i „on-off“ fenomeni /196/.

Ali oboleli sa LID su imali statistički značajno niži skor na MMSE skali u poređenju sa pacijentima bez diskinezija. Većina pacijenta koji imaju kognitive i afektive poremećaje ispoljava simptomi koji se opisuju kao *“hedonističko homeostatska disregulacija”* što je karakteristika dopaminske disregulacije nastale usled primene dopaminergičkih lekova, uglavnom dopaminskih agonista, ali mehanizmi tog bihevioralnog poremećaja još nisu dovoljno poznati /40/.

Dužina bolesti preko 10 godina, antiparkinsona terapija duža od 94 meseca, aktuelna doza L-dope veća od 537 mg na dan i terapija amantadinom su faktori rizika za nastanak diskinezija uzrokovanih L-dopom, u našem istraživanju.

Prema tome bilo koja strategija za lečenje PB koja redukuje pulsnu dopaminergičku stimulaciju odlaže vreme početka diskinezija. Dopaminski agonisti imaju duži poluživot u plazmi u odnosu na L-dopu i daju bolji fiziološki patern za CDS i tako smanjuju rizik za diskinezije /197/. Kombinovanoj terapiji se daje prednost jer omogućava bolju kontrolu simptoma PB, pri čemu doza L-dope treba da bude relativno niska što je optimalan način da se redukuje pulsna stimulacija /89/. Kombinacija L-dope i dopa agonista generalno povećava „on“ vreme, poboljšava motorno funkcionisanje i omogućava smanjenje doze L-dope /198/. Na ovaj način generalno povećava se rizik od nastanka „vršnih diskinezija“ što je i pokazano na primeru ropinirola i pramipeksola /198,199/. Kada se „*peak of dose*“ diskinezija jave prvi put, smanjene LID kratkoročno se postiže uvođenjem višekratno manjih doza L-dope, pri čemu se povećavaju fluktuacije i „off“ vreme sa progresijom bolesti /89/. Preparati L-dope produženog dejstva namenjeni su da se smanje oscilacije L-dope u plasmi ali akumulacija L-dope predstavlja problem verovatno jer povećava pulsnu stimulaciju dopaminskih receptora, ali njihova primena je efikasna u otklanjanu bolne jutarnje distonije /89/. Bolesnici sa bolovima u „off“ periodu ili sa ranom jutarnjom distonijom mogu imati koristi od večernje primene dopaminskih agonista sa produženim oslobađanjem /89/.

Inhibitori MAO-B potencijalno mogu da dovedu do CDS jer poboljšavaju bioraspoloživost dopamina /89/. Inhibitori katehol-O-metil transferase /COMT/, teorijski mogu da poprave CDS jer inhibišu degradaciju L-dope i povećavaju njenu bioraspoloživost bez povećavanja njene maksimalne koncentracije, dozvoljavajući da se smanji doza L-dope za 30% /89/.

Održavanje nepulsne dopaminergičke stimulacije može se postići i primenom L-dope u metilacetatnom gelu (intraejunalno), subkutanim injekcijama apomorfina, dubokom stimulacijom mozga (DBS).

Apomorfín je najmoćniji dopa agonista sa brzim delovanjem čiji efekat traje oko 40 minuta. U kliničkoj praksi koristi se za lečenje teških nepredvidljivih „off“ perioda u uznapredovaloj PB sa motornim fluktuacijama /200/. Postoje dokazi da je apomorfín efikasan u kontroli motornih simptoma PB, da smanjuje vršne diskinezije ali kognitivna neželjena dejstva, pojava mučnine, hipesomnije su faktori koji ograničavaju njegovu primenu u dužem periodu /201/.

Duboka moždana stimulacija (DBS) je postala široko korišćena i efikasna tehnika za lečenje motornih simptoma u odmakloj PB. Opšte je prihvaćeno da DBS-GPi redukuje diskinezije do 89% a DBS-STN za 62% /202/. DBS-STN obezbeđuje signifikantno poboljšanje motornih znakova PB, smanjuje dozu L-dope što je verovatno jedno od objašnjenja zašto se težina diskinezija smanjuje /203/. Petogodišnje praćenje pacijenata sa DBS-STN je pokazalo redukciju vršnih i bifazičnih diskinezija i „off“ distonije što je verovatno posledica hronične STN stimulacije i promene u odgovor pacijenta na L-dopu /204/. Ali DBS je povezana sa relativno malim procentom intraoperativnih i perioperativnih komplikacija kao što su ishemični moždani urad, subarahnoidna hemoragija, intracerebralna hemoragija, infekcije /203/.

Takodje primena antidiskinetičkih lekova kao što su parcijalni agonisti D2/D3 receptora, antagonisti adenozin A2A i metabotropičnih glutamatnih receptora, je predmet daljih istraživanja /89/.

B). Uticaj funkcionalnog polimorfizma val66met BDNF gena na kliničko ispoljavanje PB

Sprovedeno ispitivanje pokazuje da nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti val66met polimorfizma BDNF gena u osoba sa Parkinsonovom bolešću u odnosu na zdravu kontrolu. U našoj studiji genotip val/val je bio prisutan kod 71.7% obolelih sa PB, a genotipovi val/met i met/met BDNF gena kod 26.8% odnosno 2.1% ispitanika. U studiji Foltyniea i saradnika iz 2009 godine, učestalost genotipa met/met (A/A) bila je 4%, genotipa met/val (G/A) 36% a genotipa val/val (G/G) 60% kod pacijenta sa PB /98/. U nekim drugim studijama učestalost val66met polimorfizma iznosila je od 16% do 28% što odgovara i rezultatu našeg istraživanja /98/.

Foltynie (2009) i saradnici su pokazali da pacijenti sa BDNF polimorfizmom koji imaju met alel u homo ili heterozigotnom stanju imaju značajno veći rizik da ranije razviju LID u odnosu na pacijente nosioce val alela u homozigotnom stanju /98/. Ali u našem istraživanju genotip G/G i genotipovi G/A i A/A imali su praktično jednaku učestalost kod obolelih sa diskinezijama. Oboleli sa LID, nosioci val66met polimorfizma BDNF gena nisu se statistički značajno razlikovali od osoba kod kojih ovaj polimorfizam nije detektovan po tipu i vremenu nastanka diskinezija, latenci za nastanak diskinezija od početka PB i latenci od uvođenja antiparkinsone terapije, skoru

na skali dikinezija i stepenu onesposobljenosti izazvane diskinezijama. Takođe. učesostalost i vreme nastanka motornih fluktuacija, fenomena „wearing off“, i „on-off“, motornih blokova nije zavisila od prisustva val66met polimorfizma BDNF gena, kod naših pacijenata.

Kako polimorfizam val66met utiče na nivo BDNF, osobe sa genotipom val/met i met/met imaju smanjenje presinaptičkog nivoa BDNF što je uzrok redukcije sinaptičke plastičnosti u kortikospinalnim sinapsama /119/. Woo i saradnici su pokazali da zreo BDNF olakšava sinaptičku potencijaciju (LTP) vezivanje za TRKB, a pro BDNF olakšava dugotrajnu depresiju (LTD) vezivanjem za p75 receptor /204/. Pacovi koji su razvili diskinezije, posle primene L-dope, imaju izmenjenu sinaptičku plastičnost i oni ne mogu da depotenciraju sinapsu kao odgovor na nisko-frekventnu stimulaciju u poređenju sa ne-diskinetičkim pacovima /175/. Visoko-frekventna stumulacija kortikospinalne sinapse u obe grupe (diskinetički pacovi i pacovi lečeni sa L-dopom bez diskinezija) izaziva dugotrajnu sinaptičku potencijaciju (LTP) /164/. Takođe strijatum diskinetičkih paciva sadrži visok nivo fosforilisanih Thr34-DARPP-32 i inhibitora PK1 što ukazuje da BDNF utiče na strijatnu plastičnost i modulacijom ekspresije nekoliko drugih receptorskih sistema (D1, D3, DARPP-32, NMDA, GABA /164/. U skladu sa ovim nalazima, predpostavlja se da, nivo BDNF utiče na kortikostrijatnu sinaptičku plastičnost, pa pacijenti sa PB, nosioci val alela, imaju veću sposobnost za potencijaciju i depotencijaciju kortikospinalne sinapse u odnosu na nosioce meta alela i dolazi do patološkog skladištenja informacija koje bi u normalnim uslovima bile uklonjene i razvoja abnormalnih motornih obrazaca odnosno diskinezija. Nosioci met alela imaju manje promena u kortikalnim motornim mapama kao odgovor na motorni trening i smanjenu plasičnost, koja je ispitivana pomoću TMS, u odnosu na zdrave osobe /98,119/. Elektonska mikroskopija je otkrila da se p75 nalaze u dendritima trnastih neurona i na aferentnim terminalima CA1 neurona. Gubitak p75 kod miševa uzrokuje selektivno slabiju NMDA zavisnu LTD bez uticaja na druge forme sinaptičke plastičnosti /205/. Takođe gubitak p75 miševa dovodi do smanjene ekspresije NR2B, subjedinice NMDA receptora koja učestvuje u procesu LTD. Aktivacija p75 pomoću pro BDNF povećava NR2B zavisnu LTD a NR2B pomaže sinaptičke tokove /205/. Ovo ukazuje da pro-BDNF-p75 ima značajnu ulogu u LTD a zreo BDNF u LTP, što govori o bidirekcionoj regulaciji sinaptičke plastičnosti pomoću pro-BDNF i zrelog BDNF/205/.

Drugi potencijalni mehanizam kojim polimorfizam val66met BDNF gena utiče na početak LID je preko uticaja na oslobađanje dopamina i stimulacije D1 receptora /98/. Ali oboleli sa genotipom val/val u odnosu na uzrast, vreme početka PB, porodičnu anamnezu, formu, dužinu PB, inicijalne simptome na početku bolesti, inicijalno zahvaćenu stranu ili delove tela, stadijum bolesti po H-Y, UPDRS skorove, svakodnevno funkcionisanje (SE) nisu se statistički značajno razlikovali od obolelih sa val/met i met/met genotipom. Poznato je da BDNF stimuliše oslobađanje dopamina u hipokampusu i da je ovaj efekat dozna zavistan i da može biti blokiran antagonistima TRKB receptora /206/. Takođe, zna se da BDNF indukuje dopaminergički neuronalni fenotip u embrionalnoj ćelijskoj kulturi a inhibicija BDNF uzrokuje gubitak nigralnih dopaminergičkih neurona /207/. Prema tome viši nivo BDNF kod pacijenta sa val/val genotipom uslovljava i viši nivo dopamina, usled stimulacije D1R, i redukuje intermitentni ili pulsni patern stimulacije dopaminergičkih neurona, što se dešava u PB kada se primenjuje supstituciona dopaminergička terapija /98/.

Vreme početka antiparkinsone terapije, dužina lečenja, vrsta i prosečna doza primenjivanih dopaminomimetika, antidepresiva, antipsihotika kao i ekvivalentna doza L-dope nije se statistički značajno razlikovala kod nosilaca met alela, u homo i heterozigotnom stanju, BDNF gena, u odnosu na obolele sa val alelom u homozigotnom stanju.

BDNF je važan modulator i za dopaminergičke lekove/193/. Ovi lekovi (MAO-B inhibitori, L-dopa, ADR) pored popravljavanja dopaminskog deficita mogu doprinosti očuvanju integriteta i vitalnosti dopaminergičkih neurona što se, bar jednim delom, postiže preko modulacije ekspresije BDNF /121/. Konkretno L-dopa poboljšava ekspresiju BDNF, kod zdravih miševa, ali isto tako može jednim delom preko BDNF da utiče na povećanje aktivnosti D3 receptora čija je gustina kod PB smanjena /121/. Ovo je veoma važno jer se BDNF i mRNA ne sintetišu u strijatumu već u korteksu, u skladu sa tim primenjena L-dopa povećava ekspresiju BDNF u frontalnom korteksu bilo da se primenjuje akutno ili hronično /121/.

In vitro studije su pokazale da rasagiline i selegiline povećavaju ekspresiju BDNF, pa njihov protektivni efekat može biti ostvaren i preko neutrofin regulacije /121/. Nedavne studije su pokazale da rasagiline povećava ekspresiju različitih neurotrofičnih faktora, BDNF, NFG, glijalnog ćelijskog neurotrofičnog faktora (GDNF), sugerišući da

regulacija tih gena može imati neuroprotektivni efekat i poboljšati kognitivne funkcije /208/.

Modulacija glutamatergičkog sistema, preko BDNF, može biti od značaja u terapiji PB, a neuroprotektivni efekat uslovljen je povećanjem ekspresije BDNF /121/. Memantin, nekometitivni inhibitor NMDA receptora, popravljja kognitivne simptome u PB preko BDNF modulacije /209/. Matarredona sa koautorima je pokazao da aktivacija mGluRII receptora štiti strijatne dopaminergičke neurone protiv MPP⁺ neurotoksičnosti preko BDNF indukcije. Ali ovaj protektivni efekat mGluRII receptora nije samo ograničen na ekspanziju PB već obuhvata i zaštitu od ishemije, azot-oksida indukovane programirane ćelijske smrti, eksicitotoksičnosti /210/. Prema tome modulacija glutamatergičkog sistema može biti od kliničkog značaja delimično povećanjem produkcije BDNF i neuroprotektivnim efektom /121/

Epidemiološke studije su pokazale da se pušenje smanjuje rizik za nastanak PB /211/. Kao potvrda da nikotin ima neuroprotektivni efekat su ispitivanja gde nakon akutne i hronične primene nikotina povećava se ekspresija BDNF u hipokampusu /212/.

Neke MRI studije su pokazale da je kod zdravih ljudi met alel, polimorfizma val66metBDNF gena bio udružen sa smanjenjem volumena sive mase u temporalnom, okcipitalnom i prefrontalnom korteksu i sa kognitivnom disfunkcijom, lošijim rezultatima u oblasti epizodične memorije u odnosu na klasične zadatke, koji manje zavise od hipokampusa /117,118/. Ali u našem istraživanju oboleli sa met alelom, u homo i heterozigotnom stanju, u odnosu na skor na MMSE testu nisu se značajno razlikovali od obolelih sa val alelom u homozigotnom stanju.

Meta-analiza koja je uključila 14 studija sa ukupno 2812 pacijenata sa major depresijom (MDD) i 10 843 ne depresivne kontrole je pokazala da nema signifikantne asocijacije između MDD i val66met polimorfizma u opštem uzorku /114/. S obzirom na značajnu ulogu BDNF u antidepresivnom mehanizmu neke farmakogenetičke studije su ispitivale asocijaciju između val66met i odgovora na antidepresivne lekove. Nedavna meta analiza našla je značajnu udruženost između val66met polimorfizma i opsežnijeg odgovora nego kod nosioca val66val genotipa u ukupnoj populaciji /114/. U daljim studijama na životinjama pokazano je da povećanje aktivnosti BDNF u mezolimbickim regionima može biti uzrok depresivnog stanja, pri čemu BDNF u različitim regionima mozga može imati suprotan efekat na depresivno stanje /114/. Dakle ako jedan subjekat

nosi alel (met) sa niskom aktivnosti, ta smanjena funkcija BDNF u mezolimbickim regionima može imati protektivni efekat kod osoba sa depresijom, a niska funkcija BDNF u hipokampusu može biti predispozicija za razvoj depresije /114/. Ta ravnoteža efekata BDNF između dva regiona može delimično objasniti negativan nalaz u većini genetičkih studija BDNF i MDD /114/. Neke studije su pokazale udruženost BDNF i nekih specifičnih depresija kao što su depresije u Alzheimerovoj bolesti. Ali u drugim studijama nije nađena značajna udruženost između val66met polimorfizma i depresije posle porođaja ili posle insulta /114/. U obe grupe obolelih (oboleli sa G/G i oboleli sa G/A i A/A genotipom) prema skalama HAMD i HAMA otkriveni su simptomi blage depresije i blage anksioznosti ali u odnosu na skorove na ovim skalama nije bilo statistički značajne razlike između navedenih grupa. Isto tako pokazano je da su oboleli sa PB u nekom periodu primali antidepressive, sedative i antipsihotike ali učestalost i vrstu navedene terapije kod obolelih u našem istraživanju, nije statistički značajno zavisila od prisustva polimorfizam val66met BDNF gena.

Autonomni poremećaja, poremećaja spavanja i parkinsone psihoze imali su sličnu raspodela učestalosti bez obzira na tip genotipa i prisustvo val66met polimorfizma BDNF gena kod naših ispitanika sa PB.

Prema tome BDNF ima dvojnju ulogu, neuroprotekcija i neuromodulacija dopaminergičkih funkcija u CNS /121/. U frontalnom i prefrontalnom korteksu i hipokampusu neuroprotekcija pomoću BDNF može smanjiti kognitivne promene koje se javljaju kod pacijenata sa PB. U substanciji nigri BDNF je od ključnog značaja za opstanak dopaminergičkih neurona u fiziološkim uslovima što nije slučaj kod obolelih sa PB pa je povećanje ekspresije BDNF način da se obezbedi trofička podrška dopaminergičkih neurona i spreči njihov gubitak /121/.

Jedna od perspektiva za odlaganje razvoja diskinezija, predložena u studijama gde je val66met bio faktor rizika za nastanak LID, mogla bi biti i primena BDNF ili antagonista za TrKB ili p75 (NTR) receptore ili neurturina (CERE-120) koji je strukturni analog glijalnog neurotrofičkog faktora (GDNF) za koga postoje indicije da bi mogao da ima neuroprotektivni efekat /98,172/.

ZAKLJUČCI

1. Nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti val66met polimorfizma BDNF gena u osoba sa Parkinsonovom bolešću u odnosu na zdravu kontrolu.
2. Prisustvo val66met polimorfizma gena BDNF nije uticalo na kliničke karakteristike PB kod obolelih (uzrast na početku bolesti, hereditet, pol, dužinu i formu PB, inicijalne simptome na početku bolesti, težinu bolesti i ispoljenost motornih i nemotornih simptoma PB, depresiju, anksioznost i MMSE skor).
3. Kod obolelih od PB sa diskinezijama učestalost alela met u homo i heterozigotnom stanju, BDNF gena, nije se značajno razlikovala od učestalosti alela val u homozigotnom stanju.
4. Oboleli sa diskinezijama koji su bili nosioci val66met polimorfizma BDNF gena nisu se statistički značajno razlikovali od osoba kod kojih ovaj polimorfizam nije detektovan, po tipu i vremenu nastanka diskinezija, latenci za nastanak diskinezija od početka PB i latenci od uvođenja antiparkinsone terapije, skor na skali diskinezija i onesposobljenosti izazvanoj diskinezijama.
5. Učestalost i vreme nastanka motornih fluktuacija, fenomena „wearing off“, i „on-off“, motornih blokova nije zavisila od prisustva val66met polimorfizma BDNF gena.
6. Autonomni poremećaja, poremećaja spavanja i parkinsonove psihoze imali su sličnu raspodelu učestalosti bez obzira na tip genotipa i prisustvo val66met polimorfizma BDNF gena.
7. Polovina obolelih od PB u nekom periodu razvije diskinezije uzrokovane L-dopom.
8. U većini slučajeva oboleli su imali horeo-distoničke nevoljne pokrete vezane za najviše nivoe L-dope u plasmu, a gotovo polovina bolesnika je imala i diskinezije na kraju dejstva leka, dok je tešku onesposobljenost usled diskinezija imalo 15.4% obolelih od PB.
9. Kod bolesnika sa diskinezijama, PB je počinjala ranije, trajala duže, stadijum bolesti po Hoehn i Yahr, UPDRS skorovi i skorovi nemotornih simptoma PB su bili teži a rezultati MMSE testa niži.

10. Osobe sa i bez diskinezija nisu se statistički značajno razlikovale po polu, hereditetu, formi bolesti, inicijalnim simptomima na početku bolesti, skorovima na HAMA i HAMD skalama i vremenu početka antiparkinsonske terapije.
11. Fluktuacije terapijskog odgovora, motorni blokovi hoda u „on“ i „off“ fazi su se značajno češće javljali kod obolelih sa diskinezijama i to sa značajno kraćom latencijom kako od momenta postavljanja dijagnoze PB tako i od momenta započinjanja lečenja.
12. Duže lečenje, korišćenje L-dope, odličan inicijalni odgovor i veće doze L-dope, korišćenje amantadina, bromokriptina i klopazina, kao i viša doza amantadina i ekvivalentne doze L-dope su statistički značajno češće prisutni u osoba sa diskinezijama.
13. Gastrointestinalni poremećaji, ortostatska hipotenzija, noćni poremećaji spavanja i košmarni snovi su bili statistički značajno češće zastupljeni kod obolelih od PB sa diskinezijama.
14. Kod obolelih sa diskinezijama parkinsonske psihoze su se javljale značajno češće kod osoba koje su lečeni L-dopom, antiholinergicima i dopaminskim agonistima.
15. Korišćenje inhibitora MAO-B i to u značajno većoj dozi, inicijalni simptomi PB na nozi i dobar ili slab inicijalni odgovor na L-dopu su bili statistički značajno češći u osoba bez diskinezija.
16. Trajanje PB duže od 10 godina (OR-2.90), lečenje antiparkinsonicima duže od 94 meseca (OR-0.1), korišćenje L-dope u višoj dnevnoj dozi od 537 mg (OR-3.62) i amantadina (OR-2.99) su faktori koji povećava rizik za razvoj diskinezija kod obolelih od PB.

LITERATURA

1. Marras C, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurologic principles & practice*. 2nd ed. New York: McGraw–Hill, 2004: 177–95.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223–36.
3. Kostić V. *Parkinsonova bolest i parkinsonizam*. Beograd: Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu–CIBIF, 1998.
4. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376.
5. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007; 30: 194–202.
6. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 1998; 4: 59–60.
7. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 1997; 3: 175–186.
8. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 2143–2146.
9. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54: S21–3.
10. Leibson CL, Long KH, Maraganore DM, et al. Direct medical costs associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord.* 2006; 21: 1864–1871.
11. Vingerhoets FJG, Schulzer M, Calne DB, et al. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58–64.
12. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage* 2002; 17: 688–99.
13. Parr-Brownlie LC, Hyland BI. Bradykinesia induced by dopamine D₂ receptor blockade is associated with reduced motor cortex activity in the rat. *J Neurosci* 2005; 25: 5700–9.
14. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2131–46.
15. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 67–76.
16. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140–8.

17. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 275.
18. de Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 2006; 63: 362–5.
19. Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: S247–8.
20. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006; 21: 1856–63.
21. Winkler AS, Reuter I, Harwood G, et al. The frequency and significance of 'striatal toe' in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9: 97–101.
22. Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R, et al. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 119–21.
23. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 468–73.
24. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: S41–5.
25. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, et al. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 98–105.
26. Roberts-Warrior D, Overby A, Jankovic J, et al. Postural control in Parkinson's disease after unilateral posteroventral pallidotomy. *Brain* 2000; 123: 2141–9.
27. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596–607.
28. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007; 22:953–6.
29. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391–8.
30. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712–21.
31. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997; 12: 302–5.
32. Sheffield JK, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tremors, dystonias, sialorrhea and other symptoms associated with Parkinson's disease. *Exp Rev Neurother* 2007; 7: 637–47.
33. Vreeling FW, Jolles J, Verhey FRJ, et al. Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: methodological issues. *J Neurol* 1993; 240: 495–504.

34. Shill H, Stacy M. Respiratory function in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 131–5.
35. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, et al Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1470–1
36. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1459–63.
37. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1255–1263.
38. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36–42.
39. Miyasaki JM, Al HK, Lang AE. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1179–81.
40. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969–73.
41. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1577–85.
42. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 198–202.
43. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 476–9.
44. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 822–5.
45. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173–81.
46. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, et al. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2431–45.
47. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–9.
48. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–9.
49. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, et al. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 369–72.
50. Klein K, Schlossmacher MG. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2:136-146.
51. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 109–127.

52. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R.A, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
53. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(18): 2749–2755.
54. Thomas B, Flint M. Parkinson's disease. *Human Beal Molecular Genetics* 2007; 6(2); R183-R194.
55. Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, Ischiropoulos H, Trojanowski JQ, Lee VM. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* 2000; 290: 985–989.
56. Conway KA., Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001; 294: 1346–1349.
57. Stichel CC, Zhu XR, Bader V, Linnartz B, Schmidt S, Lubbert H. Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage. *Hum. Mol. Genet* 2007; 16(20): 2377–93.
58. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000; 25: 302–305.
59. Henn IH, Bouman L, Schlehe JS, Schlierf A, Schramm JE, Wegener E, Nakaso, K, Culmsee C, Berninger B, Krappmann D, et al. Parkin mediates neuroprotection through activation of I κ B kinase/nuclear factor- κ B signaling. *J. Neurosci* 2007; 27: 1868–1878.
60. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia EA, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004; 56: 336–341.
61. Silvestri L. et al. Mitochondrial import and enzymatic activity of PINK1 mutants associated to recessive parkinsonism. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3477–3492.
62. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat. Genet* 2009; 41: 1308–1312.
63. Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. *Neuron*. 2010; 68(2): 201–206.
64. Langer SZ. 25 Years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives, *Trends in Pharmacological Sciences* 1997; 18 (3): 95–9.
65. Young AB, Penney JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In Jankovic J. Tolosa ED (ed) *Parkinson's disease and movement disorders*, 2nd ed Williams & Wilkins, Baltimore;1993; 1-11.

66. Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorder:an update.TINS 1996; 19: 417–422.
67. Brooks DJ. Motor disturbance and brain functionalimaging in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 38: 26–32.
68. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiationof treatment for Parkinson’s disease:An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58: 11–17.
69. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson’s disease (2001): treatment guidelines. Neurology 2001; 56(5): S1–S88.
70. The Parkinson Study Group: Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson’s disease. N Engl J Med 1989; 321: 1364–1371.
71. The Parkinson Study Group: A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59: 1937–1943.
72. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009; 361(13): 1268–78.
73. Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson’s disease: a need for reappraisal? Ann Neurol 2006; 59: 559–562.
74. Fahn S. et Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progress of Parkinson’s disease? J Neurol 2005; 252(4): 37–42.
75. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson’s disease. N Engl J Med 2004; 351: 2498–2508.
76. Rinne U, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson’s disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of double-blind study. Drugs 1998; 55(1): 72–81.
77. Rascol O, Brooks D, Korczyn A, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson’s disease who were treated with ropinirol or levodopa. N Engl J Med 2000; 341: 1284–91.
78. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. JAMA 2000; 284: 231–238.
79. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH: Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson’s disease. The Pramipexole Study Group. Neurology 1997; 49: 724–728.
80. The Parkinson Study Group: Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: a randomized dose-ranging study. JAMA 1997; 278: 125–130.
81. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O’Brien CF: Ropinirole for the treatment of early

- Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 393–399.
82. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L. Ease-PD Monotherapy Study Investigators: Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2883–2895.
 83. The Parkinson Study Group: A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1721–1728.
 84. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf* 2003; 26: 439–444.
 85. Elmyra V, Encarnacion, Robert A. Hauser. Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Etiology, Impact on Quality of Life, and Treatments. *Eur Neurol* 2008; 60: 57–66.
 86. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism – chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337–345.
 87. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123(11): 2297–2305.
 88. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–99.
 89. Aviles-Olmos I, Martinez-Fernandez R, Foltynie T. L-dopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *ENJ* 2010; 2:(2): 91-100.
 90. Lücking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the Parkin gene: French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560–1567.
 91. Smith LA, Jackson MJ, Hansard MJ, Maratos E, Jenner P. Effect of pulsatile administration of levodopa on dyskinesia induction in drug-naïve MPTP treated common marmosets: effect of dose, frequency of administration, and brain exposure. *Mov Disord* 2003; 18(5): 487–495.
 92. Kuoppamaki M, Al-Barghouthy G, Jackson MJ, Smith LA, Quinn N, Jenner P. L-dopa dose and the duration and severity of dyskinesia in primed MPTP-treated primates. *J Neural Transm* 2007; 114(9): 1147–1153.
 93. The Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 5.
 94. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22:(16): 2409–2417.
 95. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year

- final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71(7): 474–480.
96. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 2(4): 601–605.
 97. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 2003; 60(11): 1750–1755.
 98. Foltynie T, Cheeran B, Williams-Gray CH, Edwards MJ, Schneider SA, Weinberger D, Rothwell, JC, Barker RA, Bhatia KP. BDNF val66met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(2): 141–144.
 99. Wichmann T, DeLong MR. Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991: 199–213.
 100. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58(1–4): 14–21
 101. Santini E, Valjent E, Fisone G. mTORC1 signaling in Parkinson disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Cell Cycle* 2010; 9(14): 2713–2718
 102. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 2000; 47: S22-S32.
 103. Pearson-Fuhrhop KM, Kleim JA, Cramer SC. Brain Plasticity and Genetic Factors. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16(4): 282–299.
 104. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31–39.
 105. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008; 586(2): 325–351.
 106. Kleim J, Kleim E, Cramer S. Systematic assessment of training-induced changes in corticospinal output to hand using frameless stereotaxic transcranial magnetic stimulation. *Nature Protocols* 2007; 2: 1675–1684.
 107. Nagahara AH, Tuszynski H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery* 2011; 10: 209–219.
 108. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003; 10(2): 86–98.
 109. Linnarsson S, Bjorklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci* 1997; 9(12): 2581–2587.
 110. Kleim JA, Jones TA, Schallert T. Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury. *Neurochem Res* 2003; 28(11): 1757–1769.

111. Ishibashi H, Hihara S, Takahashi M, Heike T, Yokota T, Iriki A. Tool-use learning induces BDNF expression in a selective portion of monkey anterior parietal cortex. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 102(1-2): 110–112.
112. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126(1): 122–123.
113. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112(2): 257–269.
114. Hong CJ, Liou YJ, Tsai SJ. Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior and health and disease. *Brain Res. Bull* 2011; 8385: 1–11.
115. Yan Q, Radeke J, Matheson CR, Talvenheimo J, Welcher AA, Feinstein SC. Immunocytochemical localisation of the TrkB in central nervous system in adult rat. *J Comp Neurol* 1997; 378: 135-157.
116. Kaplan DR, Miller, FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 381-391.
117. Ho BC, Milev P, O’Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7): 731–740.
118. Goldberg TE, Iudicello J, Russo C, et al. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d’ in verbal recognition memory at short and long delays. *Biol Psychol* 2008; 77(1): 20–24.
119. Kleim JA, Chan S, Pringle E, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 735–7.
120. Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1993; 350: 230–232.
121. Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. Shedding light into the role of BDNF in the pharmacotherapy of Parkinson’s disease. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6: 95–104.
122. Karamohamed S, Latourelli J, Racete B, et al. BDNF genetic variant are associated with onset age of familial Parkinson's disease. *GenePD study. Neurology* 2005; 65: 1823–1825.
123. Zintzaras E, Hadjigeorgiou G. The role of G196A polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene in the cause of Parkinson’s disease: a meta-analysis. *J Hum. Genet* 2005; 50(11): 560–566.
124. Gao L, Diaz-Corrales FJ, Carrillo F, Diaz-Martin J, Caceres-Redondo MT, Carbalo M, Palomino A, Lopes-Barneo J, Mir P. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 41–45.

125. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245–9.
126. Tomlinson C, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke C. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; 25 (15): 2649–2685.
127. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park (NJ): Macmillan Healthcare Information 1987; 2: 153–164.
128. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–42.
129. Schwabe R, England A. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. 3rd Symposium of Parkinson's disease. In: Gillingham F, Donaldson I, editors. *Edinburgh Livingstone*; 1969; 152–7.
130. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, Macphee G, Kelly L, Rabey M, Macmahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. 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(7): 916–923.
131. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
132. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50–55.
133. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, U.S. Department of Health Education and Welfare, Washington, 1976; 534–537.
134. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura TA, Ahlskog JE, Dorflinger EE. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994; 9: 390–394.
135. 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.
136. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–458.
137. 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(2): 205–209.
138. The Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37–45.

139. Kostic V, Przedporski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 202–205.
140. Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurolog* 2008; 4: 32–41.
141. Kostić VS. Treatment of young-onset Parkinson's disease: role of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15 (4): 71–5.
142. Hauser RA, McDermott MP, Messing S, for the Parkinson Study Group. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1 756–1760.
143. 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.
144. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 19: 365–72.
145. Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S117–S126.
146. Chase TN. Levodopa therapy consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998; 50: S17–S25.
147. Carta M, Carlsson T, Munoz A, Kirik D, Bjorklund A. Involvement of the serotonin system in L-dopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*.2008; 14(2): S154–S15.
148. Carta M, Carlsson T, Munoz A, Kirik D, Bjorklund A. Serotonin-dopamine interaction in the induction and maintenance of L-DOPA-induced dyskinesias. *Prog Brain Res* 2008; 172: 465–478.
149. Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, Dovero S, Barthe N, Bioulac BH, Gross CE, Fisone G, Bloch B, Bezard E. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2005; 57(1): 17–26.
150. Guigoni C, Bezard E. Involvement of canonical and non-canonical D1 dopamine receptor signalling pathways in L-dopa-induced dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(3): S64–S67.
151. Berthet A, Porras G, Doudnikoff E, Stark H, Cador M, Bezard E, Bloch B. Pharmacological analysis demonstrates dramatic alteration of D1 dopamine receptor neuronal distribution in the rat analog of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 2009; 29(15): 4829–4835.
152. Lindgren HS, Cenci AM, Lane EL. Dyskinesia – Advances in the Understanding of Pathophysiology and Possible Treatment Options. *European Neurological Review*, 2010; 5(2): 34–40.
153. Ahmed MR, Berthet A, Bychkov E, Porras G, Li Q, Bioulac BH, Carl YT, Bloch B, Kook S, Aubert I, Dovero S, Doudnikoff E, Gurevich VV, Gurevich EV, Bezard E. Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-dopa-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2010; 2(28): 28.

154. Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* 1999; 23(3): 435–447.
155. Cenci A, Konradi C. Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Prog Brain Res* 2010; 183: 209–233.
156. Santini E, Alcacer C, Cacciatore S, et al. L-DOPA activates ERK signaling and phosphorylates histone H3 in the striatonigral medium spiny neurons of hemiparkinsonian mice. *J Neurochem* 2009; 108(3): 621–33.
157. Picconi B, Paille V, Ghiglieri V, Bagetta V, Barone I, Lindgren HS, Bernardi G, Cenci AM, Calabresi P. L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis* 2008; 29(2): 327–335.
158. Guigoni C, Aubert I, Li Q, et al. Pathogenesis of levodopa-induced dyskinesia: focus on D1 and D3 dopamine receptors. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(1): S25–9.
159. Murer M, Moratalla R. Striatal signaling in L-DOPA-induced dyskinesia: common mechanisms with drug abuse and long term memory involving D1 dopamine receptor stimulation. *Front Neuroanat* 2011; 5: 51.
160. Celver J, Sharma M, Koovor A. RGS8-2 mediates specific inhibition of agonist-induced internalization of D2 dopamine receptors. *J Neurochem* 2010; 114: 739–749.
161. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 3: S42–80.
162. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1): 141–143.
163. Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S. Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *J Neurol* 2000; 247(2): I136–42.
164. Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6(5): 501–6.
165. Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, et al. A critical interaction between NR2B and MAGUK in L-DOPA induced dyskinesia. *J Neurosci* 2006; 26(11): 2914–22.
166. Bibbiani F, Oh JD, Kielaitis A, Collins MA, Smith C, Chase TN. Combined blockade of AMPA and NMDA glutamate receptors reduces levodopa-induced motor complications in animal models of PD. *Exp Neurol* 2005; 196(2): 422–9.
167. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of the adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61(3): 297–303.

168. Blandini F, Armentero MT. New pharmacological avenues for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: targeting glutamate and adenosine receptors. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2012; 21 (2): 153–168.
169. Buck K, Ferger B. The selective alpha1 adrenoceptor antagonist HEAT reduces L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Synapse* 2010; 64(2): 117–26.
170. Rascol O, Arnulf I, Peyro-Saint Paul H, et al. Idazoxan, an alpha-2 antagonist, and L-DOPA-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(4): 708–13.
171. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 2007; 130(7): 1819–33.
172. Linazasoro G. New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(8): 391–397.
173. Calabresi P, Filippo M D, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *The Lancet Neurology* 2010; 9(11): 1106–1117.
174. Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006; 129(4): 1059–1069.
175. Picconi B, Passino E, Sgobio C, et al. Plastic and behavioral abnormalities in experimental Huntington's disease: a crucial role for cholinergic interneurons. *Neurobiology of Disease* 2006; 22(1): 143–152.
176. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
177. Diederich NJ, Fenelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurology* 2003; 240: 1756–1761.
178. Ceravolo R, Rossi C, Kiferle L, Bonuccelli U. Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease: The Dark Side of the Moon. *Future Neurology* 2010; 5(6): 851–871.
179. Ecker D, Unrath A, Kassubek J, Sabolek M. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol*, 2009; 9: 23.
180. Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 644–646.
181. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(11): 1439–1448.
182. Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62(3): 381–388.

183. Mcleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20 (3).
184. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365(9463): 947–954.
185. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naive primates. *Mov Disord* 2005; 20(3): 306–314.
186. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakariekka A. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(4): 541–550.
187. Bouhaddi M, Vuillier F, Fortat JO, Capelle S, Henriët MT, Rumbach L, et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci: Basic Clin* 2004; 116: 30–38.
188. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130(9): 2425–32.
189. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Autonom Neurosci Basic Clin*. 2001; 92: 76–85.
190. Pursiainen V, Korpelainen JT, Haapaniemi TH, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Blood pressure and heart rate in parkinsonian patients with and without wearing-off. *Eur J Neurol* 2007; 14(4): 373–378.
191. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24(11): 1641–1649.
192. Adler C, Thorpy M. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64(12): S12–S20.
193. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011; 219056.
194. Dhawan V, Dhoat S, Williams A, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 248(1-2): 158–162.
195. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aersland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disor* 2008; 23(2): 183–189.

196. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*. 2010; 25(7): 838–45.
197. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? *Ann Neurol*. 2008; 64(2): S56–S64.
198. Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67(1): 27–32.
199. Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(3): 146–150.
200. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther* 2005; 27(11): 1710–1724.
201. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20(2): 151–157.
202. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345(13): 956–963.
203. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999; 53(1): 85–90.
204. Simonin C, Tir M, Devos D, et al. Reduced levodopa-induced complication after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol* 2009; 256(10): 1736–174.
205. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, et al. Activation of p75^{NTR} by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1069–77.
206. Porritt MJ, Batchelor PE, Howells DW. Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons. *Exp Neurol* 2005; 192: 226–34.
207. Zhou J, Bradford HF, Stern GM. Influence of BDNF on the expression of the dopaminergic phenotype of tissue used for brain transplants. *Brain Res Dev* 1997; 100 (1): 43-51.
208. Youdim MB, Maruyama W, Naoi M. Neuropharmacological, neuroprotective and amyloid precursor processing properties of selective MAO-B inhibitor antiparkinsonian drug, rasagiline. *Drugs Today* 2005; 41: 369–391.
209. Marvanova M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castren E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18: 247–258.
210. Vincent AM, Mohammad Y, Ahmad I, Greenberg R, Maiese K. Metabotropic glutamate receptors prevent nitric oxide-induced programmed cell death. *J Neurosci Res* 1997; 50: 549–564.

211. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004; 27: 561–568.
212. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 85: 234–238.

Biografija

Dr Gordana Đurić rođena je 12. 12. 1967. godine u Čačku. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1986. godine a završila 1993 godine. Specijalizaciju iz neurologije završila je 2002 godine. Magistarski rad na temu „Kliničko-genetička analiza Parkinsonove bolesti i i sličnih dopa-reaktivnih ekstrapiramidnih sindroma u Srpskoj populaciji» odbranila je 2002 godine u Institutu za neurologiju Ruske akademije medicinskih nauka u Moskvi. Od novembra 2006 godine stalno je zaposlena kao specijalista neurologije u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ u Beogradu.

Deo specijalističkog staža i istraživanje vezano za magistarski rad obavila je na Instituta neurologije Ruske akademije medicinskih nauka u Moskvi. Istraživanje se odnosilo na genetičku analizu Parkinsonove bolesti i dopa-reaktivne distonije.

Prilog 1

Izjava o autorstvu

Potpisana GORDANA ĐURIĆ

Broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Kliničko genetička analazija levodopa uzrokovanih diskinezija kod osoba sa Parkinsonovom bolešću“

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

U Beogradu 22. 04 2013.

Potpis doktoranta

Dragana Đurić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Gordana Đurić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Kliničko genetička analiza levodopa uzrokovanih diskinezija kod osoba sa Parkinsonovom bolešću“

Mentor: Prof dr Marina Svetel

Potpisani Gordana Đurić

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

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

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

U Beogradu 22. 04 2013.

Potpis doktoranta

Gordana Đurić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„Kliničko genetička analiza levodopa uzrokovanih diskinezija kod osoba sa Parkinsonovom bolešću“

koja je moje autorsko delo.

Disertacija sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

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

(Molim da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licence dat je na poleđini lista)

U Beogradu 22.04.2013.

Potpis doktoranta

Tepozan Byrd