

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana M. Gazibara

**UČESTALOST, FAKTORI RIZIKA I ISHODI
PADOVA KOD PACIJENATA SA
PARKINSONOVOM BOLEŠĆU**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Tatjana M. Gazibara

**FREQUENCY, RISK FACTORS AND
OUTCOMES OF FALLS IN PATIENTS WITH
PARKINSON'S DISEASE**

doctoral dissertation

Belgrade, 2013

PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Marina Svetel, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Akademik Prof. dr Vladimir Kostić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Doc. dr Darija Kisić Tepavčević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

VNS Dr sci med. Saša Radovanović, Institut za medicinska istraživanja u Beogradu

Maji Bajić

Najtoplije se zahvaljujem:

Prof. dr Vladimiru Kostiću, Prof. dr Tatjani Pekmezović i Prof. dr Marini Svetel, koji su na mene preneli sopstveni naučni entuzijazam i pomogli mi da se priključim prestižnoj beogradskoj grupi za istraživanja Parkinsonove bolesti.

Kolegama i osoblju Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, posebno Odeljenja za poremećaje pokreta, koji su me toplo prihvatili i nesebično mi pomagali.

Kolegama i osoblju Instituta za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, mom kolektivu, za kolegijalnu i prijateljsku podršku.

Prof. dr Mary E. Tinetti, autorki skale za procenu rizika od pada, Prof. dr Richard G. Brown-u, autoru skale za samoprocenu onesposobljenosti i Prof. dr Nir Giladi-ju autoru novog upitnika za freezing, koji su ljubazno dali saglasnost za korišćenje upitnika.

Ivani Gligorijević i Mitru Pljevaljčiću koji su mi pomogli oko prevoda upitnika.

Bolesnicima obolelim od Parkinsonove bolesti, koji su bili izuzetni saradnici u našem istraživanju i zajedno sa nama bili uporni da se svi planirani ciljevi studije u potpunosti ostvare.

Mojoj porodici i prijateljima, koji su svojom nesebičnom ljubavlju i strpljenjem stimulisali moj rad i dali mu smisao.

Tatjana Gazibara

UČESTALOST, FAKTORI RIZIKA I ISHODI PADOVA KOD PACIJENATA SA PARKINSONOVOM BOLEŠĆU

Rezime

Ciljevi ove studije bili su procena učestalosti padova, faktora rizika i procena ishoda padova kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću (PB). Osim toga, ispitivane su karakteristike padova među svim regrutovanim bolesnicima i među onima koji su bili praćeni godinu dana. Takođe, ispitivane su kliničke karakteristike pacijenata koji su doživeli pad i onih koji nisu, kao i njihov kvalitet života.

Hibridna studija je obuhvatila 300 bolesnika koji su lećeni u ambulantama Odeljenja za poremećaje pokreta Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. Studija je sprovedena u periodu od 2011. do 2013. godine. Kriterijumi za uključivanje su bili dijagnoza PB prema the British Brain Bank criteria, Mini Mental Test skor ≥ 24 , mogućnost samostalnog hoda u dužini od 10 m, mogućnost stajanja tokom 90 sekundi i pismena saglasnost bolesnika. Kriterijumi za uključivanje u kohortu koja se prati: odsustvo padova u proteklih 6 meseci. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili prisustvo drugih neuroloških, psihijatrijskih, oftalmoloških, vestibularnih, auditivnih i ortopedskih poremećaja. Podaci su prikupljeni putem sledećih upitnika: opšti upitnik, upitnik o PB, skala za procenu rizika od pada (FES), skala za samoprocenu onesposobljenosti (SADS), Hamiltonova skala za depresiju (HDRS), Hamiltonova skala za anksioznost (HARS), upitnik o kvalitetu života (SF-36), novi upitnik za procenu freezing-a (NFOG), skala za procenu stadijuma bolesti (HY), skala za procenu funkcionisanja u PB (UPDRS) i dnevnik padova. U statističkoj obradi podataka su korišćene metode deskriptivne statistike, χ^2 test, Man-Vitnijev U test, analiza varijanse (ANOVA), korelaciona kao i univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

Učestalost padova na nivou čitavog uzorka pacijenata je bila 60%, dok je u kohorti nakon jednogodišnjeg praćenja prevalencija bila 30,8%. Najčešći ishod pada je bila kontuzija mekih tkiva dok je najređa fraktura. U kohorti za praćenje stopa incidencije padova je iznosila 8,9/100 pacijenata-meseci praćenja. U pogledu pola, primećeno je da je stopa padova kod muškaraca bila skoro 2 puta veća u odnosu na žene. Svi klinički parametri su bili statistički značajno lošiji kod pacijenata koji su doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja u odnosu na one koji nisu pali. Svi domeni kvaliteta života, osim onesposobljenost zbog emocionalnih problema, kao i oba

kompozitna i ukupni skor kvaliteta života su bili statistički značajno viši kod pacijenata koji nisu doživeli pad u odnosu na one koji su padali u periodu od 6 meseci pre testiranja. Faktori rizika za nastanak pada među pacijentima sa PB na nivou celog uzorka su bili dužina PB od 6 i više godina, SADS skor iznad 55 i ukupni UPDRS skor iznad 68. Utvrđeno je takođe da je bavljenje sportom pre početka bolesti protektivni faktor u nastanku padova pacijenata sa PB.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, padovi, faktori rizika, učestalost, ishodi

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

PREVALENCE, RISK FACTORS AND OUTCOMES OF FALLS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Summary

The aims of this study were assessment of frequency of falls, risk factors and outcomes of falls in patients with Parkinson's disease (PD). In addition, characteristics of falls were analyzed in the total sample of patients as well as among those in follow-up cohort during the period of one year. Also, we assessed clinical parameters in patient who experienced falls 6 months prior to testing and in those who were non-fallers and estimated their health-related quality of life (HRQL).

A hybrid study with 300 patients was conducted at the Department of Movement Disorders, Neurology Clinic, Clinical center of Serbia in Belgrade during their regular check-ups. The inclusion criteria were following: the PD diagnosis made in accordance with the UK PDS Brain Bank criteria, Mini Mental State Examination (MMSE) score of 24 and above, ability to walk independently for at least 10 m, ability to stand for at least 90 seconds and signed informed consent. The inclusion criteria for the follow-up cohort was absence of falls during 6 months prior to testing. The exclusion criteria included the presence of one or more neurologic, psychiatric, visual, audio-vestibular and orthopedic disturbances. Data was obtained through general questionnaire, questionnaire on PD, Falls Efficacy Scale (FES), Self-assessment Disability Scale (SADS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), SF-36 questionnaire for assessment of HRQL, New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG), Hoehn and Yahr PD staging scale (HY), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and falls diary. The statistical assessment comprised descriptive statistics, χ^2 -test, Mann-Whitney U test, analysis of variance (ANOVA), correlation as well as univariate and multivariate regression analysis.

The frequency of falls in the total sample of patients was 60%, whereas the prevalence in the follow-up cohort after one year was 30,8%. The most frequent outcome of falls was contusion of soft tissues, while the least frequent one was a fracture. The incidence of falls in the follow-up cohort was 8.9/100 patient-months. The incidence of falls was two times higher in men than in women. All clinical characteristics were statistically significantly worse in patients who experienced falls during 6 months before testing. All HRQL domains, except Role Emotional, both

composite scores and the total score were statistically significantly higher in non-fallers. Risk factors for falling in PD in the total sample of patients were disease duration of 6 years and longer, SADS score above 55, and total UPDRS score above 68. In addition, practising sports earlier in life was established as a protective factor against falling in PD.

Key words: Parkinson's disease, falls, risk factors, prevalence

Academic expertise: Medicine

Field of academic expertise: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest.....	2
1.2. Istorijat Parkinsonove bolesti.....	3
1.3. Anatomsko-fiziološka osnova Parkinsonove bolesti.....	4
1.3.1. Bazalne ganglije.....	5
1.3.2. Substantia nigra.....	6
1.4. Biohemijska osnova Parkinsonove bolesti.....	7
1.4.1. Dopamin.....	8
1.4.2. Drugi neurotransmiteri u Parkinsonovoj bolesti.....	11
1.5. Morfološke promene na mozgu u Parkinsonovoj bolesti.....	12
1.6. Motorni simptomi Parkinsonove bolesti.....	14
1.6.1. Bradikinezija/akinezija i hod.....	14
1.6.2. Rigidnost.....	16
1.6.3. Tremor u miru.....	17
1.6.4. Posturalna nestabilnost.....	17
1.7. Nemotorni simptomi u Parkinsonovoj bolesti.....	19
1.7.1. Depresija i apatija.....	19
1.7.2. Anksioznost.....	20
1.7.3. Kognitivni pad i demencija.....	21
1.7.4. Halucinacije.....	22
1.7.5. Promene u autonomnom nervnom sistemu.....	23
1.7.6. Poremećaji spavanja.....	24
1.7.7. Poremećaj kontrole impulsa.....	24
1.8. Terapija Parkinsonove bolesti.....	25
1.8.1. Levodopa.....	25
1.8.2. Dopaminski agonisti.....	26
1.8.3. Ostali lekovi.....	27
1.8.4. Hirurško lečenje.....	27

1.9. Kvalitet života.....	28
1.9.1. Kvalitet života obolelih od Parkinsonove bolesti.....	29
1.10. Epidemiologija Parkinsonove bolesti.....	30
1.10.1. Incidencija.....	30
1.10.2. Prevalencija.....	31
1.10.3. Mortalitet.....	31
1.10.4. Faktori rizika.....	31
1.11. Padovi u Parkinsonovoj bolesti.....	35
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	37
3. MATERIJAL I METODE.....	38
3.1. Tip studije.....	38
3.2. Mesto i period istraživanja.....	38
3.3. Selekcija ispitanika.....	38
3.3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	38
3.3.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	39
3.4. Instrumenti merenja.....	39
3.4.1. Upitnici.....	39
3.4.1.1. Opšti upitnik.....	39
3.4.1.2. Upitnik o Parkinsonovoj bolesti.....	39
3.4.1.3. Upitnik o padovima.....	39
3.4.1.4. Upitnik za procenu rizika od pada Tinettijeve.....	40
3.4.1.5. Upitnik za samoprocenu onesposobljenosti.....	40
3.4.1.6. Novi upitnik za procenu motornih blokova.....	41
3.4.1.7. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti.....	41
3.4.1.8. Hamiltonova skale za procenu depresivnosti.....	42
3.4.1.9. Upitnik za merenje kvaliteta života SF-36.....	42
3.4.1.10. Dnevnik padova.....	43
3.4.2. Testovi.....	44
3.4.2.1. Mini Mental Test.....	44

3.4.2.2. Skala za procenu funkcionisanja u Parkinsonovoj bolesti.....	44
3.4.2.3. Skala po Henovoj i Jaru.....	45
3.5. Praćenje ispitanika.....	45
3.6. Prevod upitnika i kulturološka adaptacija.....	46
3.7. Statistička analiza	47
4. REZULTATI.....	49
5. DISKUSIJA.....	107
6. ZAKLJUČAK.....	130
7. LITERATURA.....	135

1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je hronično degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), koje nastaje usled propadanja neurona pojedinih delova mozga sa posledičnim nestajanjem neurotransmitera dopamina. Kao posledica toga dolazi do poremećaja pokreta i hoda, ali i brojnih drugih promena koje ne uključuju motorne aktivnosti. Njen višegodišnji, progresivni tok uslovljava trajnu onesposobljenost obolelih. Uzrok nastanka PB nije poznat, a postojeća farmakoterapija uglavnom uspešno deluje na simptome oboljenja, ali ne doprinosi izlečenju bolesnika (1).

Bolest se najčešće javlja nakon 50. godine života i povezuje se sa starenjem. Procenjuje se da posle šezdesete godine svaka stota osoba ima PB, dok u Evropi oko milion ljudi boluje od ove bolesti (2). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), PB se nalazi na drugom mestu među neurodegenerativnim bolestima, odmah nakon Alchajmerove demencije (3). Usled poremećaja motorike, kvalitet života bolesnika sa PB je značajno narušen, dok efekti lečenja levodopom i sličnim lekovima posle 3–5 godina slabe kod oko 50% bolesnika (3). Depresija i demencija, koje često prate progresiju PB, dodatno doprinose padu kvaliteta života (1, 4). Ovakva situacija enormno povećava troškove lečenja i zbrinjavanja bolesnika sa PB.

S obzirom na to da je priroda PB u velikoj meri nepoznata, a da starenje populacije i povećanje očekivane dužine života uslovljavaju porast broja obolelih, njena učestalost, a samim tim i značaj, rastu. Proučavanje različitih aspekata ove bolesti omogućilo je da se detaljnije upozna njen prirodni tok, poboljšaju terapijski rezultati i unapredi kvalitet života obolelih. Imajući u vidu kompleksnost ove bolesti, njeno izučavanje je gotovo uvek multidisciplinarno.

Mogućnosti za primarnu prevenciju PB su još uvek minimalne. Osim unošenja hrane bogate ribljim uljem i vitaminima u ranom životnom dobu, kao i upražnjavanje fizičke aktivnosti, druge preporuke, za sada, ne postoje (2, 5). Pravovremenom dijagnozom i adekvatnim lečenjem može se uticati na tok bolesti (4). Preventivne aktivnosti usmerene na tercijarni nivo imaju za cilj poboljšanje kvaliteta života bolesnika i njihovih porodica (6).

1. 1. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest

Parkinsonizam predstavlja klinički sindrom čija je patomorfološka osnova poremećaj nigrostrijatnih dopaminergičkih mehanizama. Karakterišu ga sledeće kliničke manifestacije: akinezija/bradikinezija, rigidnost, tremor u miru i posturalna nestabilnost. Za postavljanje dijagnoze parkinsonizma neophodno je prisustvo bar dva od ova četiri znaka. U zavisnosti od porekla, parkinsonizam se deli na: primarni ili idiopatski, sekundarni ili stečeni, nasledni (hereditarni), „parkinsonizam plus” sindromi ili multipla sistemska degeneracija i psihogeni parkinsonizam (1, 3, 4).

Primarni parkinsonizam ili PB je degenerativno oboljenje CNS-a. Ona je najčešći parkinsonizam i dijagnostikuje se kod više od 85% obolelih. Pored četiri kardinalna znaka parkinsonizma, karakteriše ga i dobar odgovor na preparate levodope (L-dopa), mada je sama bolest praćena i velikim brojem drugih više ili manje čestih kliničkih manifestacija koje se u klasičnim opisima PB ređe spominju (3, 4).

Sekundarni tj. stečeni ili simptomatski parkinsonizam može nastati kao posledica infekcija (SIDA, subakutni sklerozirajući panencefalitis, Krocjfeld-Jakobova i druge prionske bolesti), upotrebe lekova (antipsihotici, antiemetici, rezerpin, tetrabenzin, alfa-metildopa, litijum), kontakta sa toksinima (ugljen monoksid, mangan, živa, ugljen disulfid, cijanid, metanol, etanol), (poli)trauma kao i nekih drugih faktora (hipotireoidizam, tumori mozga, paraneoplastični sindrom, hidrocefalus) (7-9).

Parkinsonizam se javlja u okviru spektra heredo-degenerativnih oboljenja kakva je Vilsonova bolest, Alchajmerova bolest, neurodegeneracija udružena sa pantotenat kinazom (poznatija po ranijem nazivu Halevorden-Špacova bolest), Hantingtonova horeja, familijarna progresivna subkortikalna glijoza, familijarna i sporadična kalcifikacija bazalnih ganglija, mitohondrijalne citopatije sa nekrozom strijatuma, ceroidna lipofuscinoza, familijarni parkinsonizam sa perifernom neuropatijom, parkinsono-piramidni sindrom i neuroakantoza (4, 10).

„Parkinsonizam-plus” sindromi predstavljaju grupu neurodegenerativnih poremećaja koji se pored klasičnih simptoma parkinsonizma ispoljavaju dodatnim karakteristikama. Ono što ih najčešće razlikuje od PB je početak simptoma na obe strane tela istovremeno (simetrično), nedostatak ili postojanje iregularnog tremora u

miru i redukovani odgovor na preparate L-dope. U ovu kategoriju spadaju: multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza i kortikobazalna degeneracija (11, 12).

Psihogeni parkinsonizam je primećen kod pacijenata sa dijagnostikovanom depresijom, anksioznošću i paničnim poremećajem. Razlika u odnosu na PB jeste nagli i simetrični početak kliničke prezentacije simptoma, obično kao reakcija na neki stresan događaj. Simptomi parkinsonizma fluktuiraju, pri čemu se pacijent žali na onesposobljenost u ranijim fazama, dok se prilikom pregleda zapaža odsustvo „fenomena zupčastog točka” i održavanje istog nivoa repetitivnih pokreta bez iscrpljivanja. U lečenju ovog tipa parkinsonizma se pored medikamentozne preporučuje i psihoterapija (13, 14).

1.2. Istorijat Parkinsonove bolesti

Parkinsonova bolest je dobila ime po britanskom hirurгу Džeјmsu Parkinsonu koji je 1817. godine napisao delo „Rasprava o drhtavoj paralizi” (engl. *An Essay on the Shaking Palsy*) u pet poglavlja (15). On je prvi sistematično prikazao 6 bolesnika, od kojih je samo jednog formalno pregledao, a ostale posmatrao dok su bili kod njega u ambulanti ili se šetali obližnjim ulicama (16). U Srbiji je prvi prikaz bolesnika sa PB objavio Dr Laza Lazarević 1887. godine u Srpskom arhivu (17). Međutim, pre ovih, postojali su brojni opisi pojedinačnih ili svih kardinalnih simptoma PB.

Opis PB je prvi put zabeležen 5000 godina pre nove ere u Indiji. Prema tadašnjoj medicinskoј praksi, ajurvedi, bolest se zvala „kampavata“. U terapiji je korišćena tropska puzavica (lat. *Mucuna pruriens*), poznata kao „somotasti pasulj“, čije semenke obiluju terapijskim dozama L-dope. Smatra se da je somotasti pasulj najstarije poznato sredstvo u istoriji čovečanstva upotrebljeno u terapiji PB (18, 19).

Nekoliko milenijuma kasnije, oko 250. godine pre nove ere, opis simptoma PB pronađen je u najstarijem kineskom medicinskom spisu „Medicinski kanon žutog cara“ (kin. *Huang di nei jing*) iz perioda Kin i Han dinastija (18, 20).

Starogrčki lekar i anatom, Erazistrat sa Keosa je oko 240. pre nove ere napravio zapis o bolesniku koji je imao teškoće sa hodom „kada mora da se zaustavi i tek nakon nekoliko trenutaka da nastavi da hoda“, čime je najverovatnije opisao privremeni motorni blok (engl. *freezing*) koji se često javlja kod PB (19).

Kornelije Celzije iz starog Rima je početkom nove ere sakupio i uredio enciklopediju medicine u osam knjiga, pod nazivom *De medicina*. U njoj se navodi postojanje različitih vrsta tremora, kao i preporuke za njihovo lečenje. Nešto kasnije, sredinom 2. veka n.e. grčki lekar, Klaudije Galen, radeći u starom Rimu, detaljno je opisao tremor, rigidnost, poremećaje pokreta, kao i prateću opstipaciju i psihijatrijsku simptomatologiju kod pacijenata, što ukazuje na to da se najverovatnije radilo u PB. U to vreme prvi put se spominje naziv bolesti *paralysis agitans* (lat.) (18).

U srednjem veku, simptome PB beleže i italijanski umetnik i naučnik Leonardo da Vinči, engleski filozof i pisac Džon Obri i mađarski lekar Ferenc Papaj Pariz. Opise PB su u 18. veku dali škotski lekari Džordž Šejn i Džon Hanter kao i francuski lekar i botaničar Fransoa Bosije de Lakroa (18).

Godine 1861. i 1862. Žan-Martin Šarko i Alfred Vulpian dodali su Parkinsonovom opisu iz 1817. godine još nekoliko karakteristika kao što su hipomimija, kontraktura šake i stopala, akatizija i rigidnost (koja u Parkinsonovom opisu nije spomenuta). Sam Šarko je 1867. odbacio stari naziv *paralysis agitans* i predložio da se bolest zove Parkinsonova, u čast Džejmusu Parkinsonu (18, 19).

1.3. Anatomsko-fiziološka osnova Parkinsonove bolesti

Osnovno oštećenje tkiva kod PB jeste progresivna degeneracija neurona kompaktnog dela *substantia nigra-e*, jedne od bazalnih ganglija mozga, koji sekretuju neurotransmiter dopamin. Zbog ovoga nastaje nedostatak dopamina i lezija nigrostrijatnih puteva. Potrebno je da bar 70% nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema bude narušeno kako bi se ispoljili prvi znaci PB. Sve do tog nivoa postojeće nervne ćelije uspevaju da nadoknade funkciju izgubljenih neurona (3).

1.3.1. Bazalne ganglije

Bazalne ganglije predstavljaju grupacije jedara u CNS-u (tzv. subkortikalna siva masa) koje funkcionišu kao celina. One su deo ekstrapiramidnog sistema, a povezane su sa cerebralnim korteksom, talamusom i drugim moždanim regijama. Eksperimentalne studije su pokazale da bazalne ganglije imaju inhibitorni uticaj na motorni sistem. Prestanak ovog inhibitornog dejstva odražava se na njegovu (hiper)aktivnost (21).

Bazalne ganglije čine *corpus striatum*, (odnosno strijatum ili neostrijatum) koji se sastoji iz *nucleus caudatus*-a i *putamen*-a, zatim *globus pallidus* ili *palidum* (podeljen na unutrašnji-*pars interna* (Pi), i spoljašnji deo-*pars externa* (Pe)), *substantia nigra* (sastavljena iz retikularnog-SNr i kompaktnog dela-SNc) i *nucleus subthalamicus* (NST).

Bazalne ganglije, takođe, imaju ulogu u započinjanju namernih pokreta i olakšavanju pojedinih pokreta supresijom drugih. Istovremeno, one vrše poređenje sprege nameranih motornih komandi sa tekućim pokretima tako što olakšavaju kortikalnu aktivnost planiranjem, odabirom i rasporedom adekvatnih pokreta. Pored motorne kontrole, bazalne ganglije učestvuju u emotivnim i kognitivnim funkcijama (21-23).

Kompleksna mreža paralelnih petlji integriše cerebralni korteks, bazalne ganglije i talamus. Izdvojene su dve petlje, direktna i indirektna, koje su do sada najbolje proučene. „Direktna petlja” obuhvata kolo: korteks → strijatum (putamen) → Pi+SNr → talamus. Vlakna se iz korteksa pružaju u striatum, i to naročito u njegov sastavni deo, putamen. Iz putamena inhibitorni neuroni se direktno projektuju u Pi i SNr. Njihova inhibicija (putem neurotransmitera gama-amino buterne kiseline (GABA)) smanjuje inhibitorni efekat vlakana iz ovih jedara na talamus. Na taj način strijatum olakšava realizaciju pokreta.

„Indirektna petlja” obuhvata kolo: korteks → strijatum (putamen) → Pe → NST → Pi+SNr → talamus. Strijatna vlakna inhibiraju Pe, a ona smanjuju inhibitorni uticaj na NST, koji tada ekscitira unutrašnji deo paliduma i SNr. Kada su ekscitirana, ova jedra šalju inhibitorne impulse u talamus, sprečavajući nastanak pokreta.

Mehanizam „kočnice i akceleratora” po kojem funkcionišu bazalne ganglije se bazira na antagonističkim efektima inhibitornih signala direktne i ekscitatornih signala indirektna petlje (23).

1.3.2. *Substantia nigra*

Substantia nigra, ili crna supstanca, je dobila naziv zbog tamnije prebojenosti u odnosu na okolne strukture. Ovakva prebojenost je posledica visokog sadržaja neuromelanina u dopaminergičkim neuronima.

Neuromelanin je tamni intracelularni pigment, nastao oksidacijom aminokiseline tirozin u dihidroksi-fenilalanin (dopa), a zatim dalje konverzijom putem nekoliko biohemijskih reakcija. Po hemijskoj strukturi predstavlja polimer dihidroksi-indol karboksilne kiseline. Nalazi se u području perikariona neurona, omeđen dvostrukom membranom. Primećena je razlika između neuromelanina i eumelanina u koži. Naime, pokazano je da neuromelanin ima sposobnost interakcije sa više organskih i neorganskih molekula i jona kao što su lipidi i joni metala, za razliku od eumelanina (24-26).

Za sada funkcija neuromelanina nije poznata, ali analize ukazuju da se njegova koncentracija kod zdravih uvećava tokom života. Pored SN, visok sadržaj ovog pigmenta pronađen je još i u *locus coeruleus*-u (LC). U manjim količinama se nalazi u dorzalnem motronom jedru X kranijalnog nerva (nervus vagus) i u *nuclei raphe* u ponsu (27). U PB koncentracija neuromelanina u neuronima opada, a makroskopski SN gubi tamnu prebojenost.

U pogledu lokalizacije, SN se nalazi u srednjem mozgu (lat. *mesencephalon*) i predstavlja njegovo najveće jedro. Anatomsko-histološka analiza SN, pokazala je da se ona sastoji iz dva dela: retikularnog dela (lat. *pars reticulata*) i kompaktnog dela (lat. *pars compacta*).

Retikularni deo je strukturno i funkcionalno sličan *globus pallidus*-u. Glavni neurotransmiter u SNr (kao i u palidumu) je GABA, koja ima inhibitorni uticaj na aktivnost neurona. Aferentni putevi u SNr dolaze iz strijatuma, direktnim i indirektnim putem. Direktan put obuhvata aksone iz strijatuma koji se projektuju pravo u SNr. Indirektan put polazi od strijatuma prvo ka palidumu, čiji aksoni odlaze u subtalamičko

jedro, da bi na kraju odatle stigli do SNr. Tako ćelije strijatuma imaju ekscitatorni efekat na SNr putem direktnih vlakana, za razliku od indirektnog puta koji vrši inhibitorni uticaj. Eferentni putevi iz SNr idu u pravcu talamusa (ventrolateralno i ventroanteriorno jedno) i *colliculus superior*-a (21, 28).

Ćelije kompaktnog dela sintetišu velike količine neurotransmitera dopamina, koji se sekretuje na terminalnim aksonima nigrostrijatnog puta, obezbeđujući komunikaciju sa strijatumom. Uloga SNc je motorna kontrola, tako da ona predstavlja centar za obradu impulsa u bazalnim ganglijama. Međutim, električna stimulacija SN ne prouzrokuje pokrete, stoga ih SNc kontroliše indirektno. Razlog za ovo je posredovanje strijatuma u delovanju SNc na pokrete (22). U eksperimentima na primatima je pokazano da se motorna uloga SNc ogleda i u finim motornim pokretima (29). SNc je takođe uključena u učenje i reakciju na nove stimulse. U eksperimentima na primatima je pokazano da se prilikom primene novog stimulusa povećava aktivnost dopaminergičkih neurona SNc u nigrostrijatnom putu (30). Nakon ponovljenih stimulusa, dopaminergička aktivnost opada. Primećeno je da se SNc aktivira i prilikom učenja putem „nagrade i kazne”. Ovaj fenomen objašnjava ulogu dopaminergičkog sistema prilikom stvaranja zavisnosti od opijata (31).

Tkivne promene u PB dominantno zahvataju SNc, a oštećenje neurona smanjuje sadržaj dopamina i uzrokuje prekid komunikacije sa strijatumom.

Dakle, SN ima važnu ulogu u moždanoj funkciji, planiranju motornih pokreta, učenju, nagradi i stvaranju zavisnosti. Dopaminergička aktivnost SN se ostvaruje putem nigrostrijatnih neuronskih vlakana, a funkcionalno je posredovana strijatumom, kao najvećom komponentom bazalnih ganglija (21). Pošto ekscitacija SNc ne proizvodi pokrete (zbog njene inhibitorne uloge), zahvaćenost ove regije u PB se odražava na gubitak inhibicije i pojavu nevoljnih pokreta.

1.4. Biohemijska osnova Parkinsonove bolesti

Osnovu PB čini nedostatak neurotransmitera dopamina. Međutim, postoje dokazi da i drugi neurotransmiterski sistemi mozga pokazuju određeni stepen disfunkcije.

1.4.1. Dopamin

Dopamin je po hemijskom sastavu aminoalkohol. Sastoji se iz katehola (benzenov prsten, čiji su atomi vodonika na poziciji 3 i 4 zamenjeni hidroksi grupom (-OH)) koji na položaju 1 ima bočni lanac sa amino grupom (-CH₂-CH₂-NH₂). Zbog takve hemijske strukture, dopamin zajedno sa adrenalinom i noradrenalinom predstavlja grupu kateholamina (poznati još i kao biogeni amini) (24).

Sintetiše se primarno u neuronima CNS-a (najveći deo u oblasti bazalnih ganglija- SNc i strijatum, ali i u tegmentumu srednjeg mozga i u jedru, *nucleus arcuatus*-u, tuberoinfundibularnog dela hipotalamusa), ali i malim delom u hromafinim ćelijama srži nadbubrežne žlezde iz aminokiselinskih prekursora.

Aminokiseline iz kojih je moguća sinteza dopamina su L-fenilalanin, L-tirozin i L-dopa. Od ove tri, samo je L-fenilalanin esencijalna aminokiselina, koju humani organizam ne može sam da sintetiše. Stoga se L-fenilalanin unosi putem namirnica. Najviše ga ima u mesu, mleku i mlečnim proizvodima, jajima, ribi i plodovima mora, bademima, orasima, kikirikiju, pšeničnim klicama, soji i kvascu.

Ipak, dopamin se najčešće sintetiše iz neesencijalne aminokiseline L-tirozina. Pod dejstvom tirozin-hidroksilaze, L-tirozin se konvertuje u dihidroksi-fenilalanin, odnosno, L-dopu. Daljom dekarboksilacijom L-dope nastaje dopamin. Dopamin se može zatim konvertovati u noradrenalin putem dopamin-beta-hidroksilaze, iz kojeg metilovanjem nastaje adrenalin (31).

Nakon sinteze, dopamin se iz citosola deponuje u vezikule koje se zatim anterogradno transportuju do presinaptičke membrane aksonskog terminala, odnosno presinaptičkog proširenja (engl. *synaptic button*). Akcioni potencijal oslobađa dopamin iz vezikula putem egzocitoze u sinaptičku pukotinu (engl. *synaptic cleft*). Odatle se vezuje za dopaminske receptore na postsinaptičkoj membrani koja pripada dendritima susednog neurona. Na taj način dopamin ostvaruje svoju ulogu neurotransmitera, prenoseći impuls sa jednog neurona na drugi. Pored ove uloge, dopamin se može vezati i za receptor na presinaptičkoj membrani, dakle na ćeliji u kojoj je sam sintetisan, a zatim ekscitirati ili inhibirati sopstvenu ćeliju u zavisnosti od električnog potencijala ćelije (24).

Zanimljivo je da dopamin može delovati i kao inhibitorni i kao ekscitatorni transmiter, u zavisnosti od receptora za koji se vezuje. Čelije u nigrostrijatnom putu i u hipofizi imaju inhibitoran efekat putem dopamina na dalja neuronska kola, za razliku od limbičkog sistema gde je njegova uloga ekscitatorna (28).

Do sada je utvrđeno 5 tipova dopaminskih receptora u CNS-u koji su označeni kao D₁, D₂, D₃, D₄ i D₅, mada ima pretpostavki da postoje i D₆ i D₇, ali za to još uvek nema konkretnih dokaza. Postojećih 5 vrsta dopaminskih receptora je podeljeno u dve podgrupe, odnosno familije receptora, u odnosu na njihov efekat na subcelularnom nivou. Naime, D₁ familija receptora, kojoj pripadaju D₁ i D₅, vezana je za proteinski transmembranski kompleks koji povećava koncentraciju cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), ključnog molekula u kaskadi signala unutar ćelije. Za razliku od nje, D₂ familiju receptora čine D₂, D₃ i D₄ koji svojim proteinskim membranskim kompleksom inhibiraju stvaranje cAMP, i na taj način prekidaju sprovođenje signala kroz citosol ćelije do jedra (32, 33). D₁ familija je pronađena u strijatumu (druga karika direktnog puta od korteksa ka talamusu), neokorteksu, hipokampusu, amigdalima i retini. Receptori D₂ familije su locirani i na presinaptičkoj i na postsinaptičkoj membrani u strijatumu, hipokampusu, hipotalamusu, SN i kori velikog mozga (34).

Pošto se vezao za postsinaptičku membranu, dopamin se vraća u sinaptičku pukotinu. Odatle se uz pomoć 2 proteinska transmembranska transportera (engl. *dopamine active transporter* (DAT) i *plasma membrane monoamine transporter* (PMAT)) vraća u citosol (engl. *reuptake*) aksonskog terminala presinaptičkog neurona, deponuje u vezikule, a zatim se pomenuti ciklus ponavlja prilikom pobuđivanja novog akcionog potencijala (24, 35).

Zapaženo je da usled nedostatka dopamina u PB, neuroni kompenzuju gubitak na presinaptičkom i postsinaptičkom nivou, tako što presinaptički funkcionalni neuroni povećavaju sintezu dopamina, a smanjuju njegovo ponovno preuzimanje, dok na postsinaptičkoj membrani dolazi do sinteze dodatnih dopaminergičkih receptora (engl. *up regulation*) (36, 37).

Neuroni koji sekretuju dopamin formiraju dopaminergički sistem puteva u CNS-u. Do sada su zapaženi sledeći putevi:

- mezokortikalni put: neuronski aksoni povezuju tegmentum srednjeg mozga sa frontalnim režnjem prefrontalnog korteksa;
- mezolimbički put: aksoni povezuju tegmentum sa *nucleus accumbens*-om, uključujući amigdaloidni kompleks, i hipokampus. Ima ulogu u procesu učenja i nagrađivanja;
- nigrostrijatni put: povezuje SN sa strijatumom;
- tuberoinfundibularni put: povezuje nucleus arcuatus i periventrikularne neurone sa hipotalamusom i zadnjim režnjem hipofize. U hipofizi dopamin inhibira sekreciju prolaktina;
- medularno-periventrikularni put: sastoji se iz neurona u motornom jedru nerva vagusa čije projekcije nisu dovoljno definisane. Ovaj sistem je najverovatnije povezan sa odnosom prema ishrani (34, 38).

Razgradnju dopamina vrše 2 enzima: monoamino oksidaza (MAO), koja ima dve izoforme A (MAO-A) i B (MAO-B) i katehol-O-metil transferaza (COMT). Finalni proizvod razgradnje je homovanilna kiselina, koja se ekskretuje putem urina (24).

Dopamin kao neurotransmiter ima ulogu u mnogim moždanim funkcijama kao što su ponašanje, razumevanje, voljni pokreti, motivacija, sistem „nagrade i kazne”, inhibicija sekrecije prolaktina (u vezi sa dojenjem i seksualnim uzbuđenjem), spavanje, raspoloženje, pažnja, učenje i pamćenje. Takođe, dopamin reguliše funkciju bazalnih ganglija i njihov uticaj na korteks i kontrolu pokreta (39). Primećeno je da kod pacijenata koji koriste lekove antagoniste dopamina (antipsihotici tj. neuroleptici) dolazi do poremećaja koncentracije, redukcije motivacije i anhedonije (40).

U autonomnom nervom sistemu (ANS) i na periferiji dopamin ima daleko manji značaj nego u CNS-u, ali se ipak njegovi efekti koriste u terapiji kardiovaskularnih oboljenja. U malim dozama, od 1 do 5 µg/kg/min selektivno stimuliše dopaminske D₁ receptore prouzrokujući vazodilataciju u krvnim sudovima bubrega, srca i mezenterijuma. U dozama od 5 do 10 µg/kg/min stimuliše beta₁-receptore pa povećava snagu kontrakcije srčanog mišića (inotropno dejstvo). U većim dozama stimuliše i alfa₁-receptore u krvnim sudovima što izaziva vazokonstrikciju (41-43).

Deficit dopamina prouzrokovan propadanjem neurona u SNc redukuje inhibitorni efekat ovih ćelija na neurone strijatuma. Usled toga nastaje disbalans odnosa dopamina i drugih neurotransmitera u CNS-u, kao i narušavanje samog integriteta sistema drugih neurotransmitera.

1.4.2. Drugi neurotransmiteri u Parkinsonovoj bolesti

U pogledu drugih neurotransmitera u PB, primećeno je da je funkcija acetil-holina delimično narušena. Poznato je iz eksperimenata na animalnim modelima da dopaminergički neuroni iz SN prave sinapse sa holinergičkim neuronima u strijatumu i inhibišu njihovu aktivnost (44). Pošto je dopaminergički mehanizam u PB narušen, inhibitorni uticaj nigrostrijatnih puteva na strijatne holinergičke neurone je oslabljen, usled čega se razvija njihova hiperaktivnost, koja uzrokuje karakteristične poremećaje pokreta u PB. Nekoliko studija je ukazalo na sniženu aktivnost enzima acetil-holin transferaze, koja ima glavnu ulogu u sintezi acetil-holina unutar neurona (45, 46), što može objasniti kognitivni deficit koji se javlja kod nekih pacijenata sa PB (47, 48). Međutim, interesantan je i podatak da se difuzni kortikalni holinergički deficit registruje i kod bolesnika koji su intelektualno očuvani (49, 50). Ipak, interakcije holinergičkog i dopaminergičkog mehanizma nisu u potpunosti razjašnjene.

Takođe, utvrđeno je da su u mozgu obolelih od PB snižene i koncentracije noradrenalina i do 70% (47). Noradrenalin moduliše oslobađanje i ponovno preuzimanje dopamina iz sinapse u neuron, pa je moguće da usled njegovog nedostatka preostali dopamin ostaje nefunkcionalan (44, 48). Gubitak noradrenergičkih neurona je pronađen, između ostalog, u *locus coeruleus*-u koji ima ulogu u aktivaciji cerebralnog korteksa (budnost, pažnja, cirkadijalni ritam) (22). Ovo može objasniti često prisustvo umora, ali i nesаницe kod pacijenata. Dalje, noradrenalin je ključni transmitter u održavanju krvnog pritiska i vazomocije. Njegov nedostatak se može dovesti u vezu sa pojavom ortostatske hipotenzije, vrtoglavice i iznenadnog gubitka snage u donjim ekstremitetima, koji su pratioci PB. Degeneracija puteva koji povezuju LC i korteks je najverovatnije uzrok kognitivnog pada i pojave depresije (34). U eksperimentalnoj studiji u kojoj su primenjeni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina nakon 4 meseca primećen je pad učestalosti depresije, dok se motorna funkcija nije promenila

(51). Takođe, opisano je da noradrenergički agonisti poboljšavaju kognitivne sposobnosti kod PB (52). Evidentno je da su dopaminergički i noradrenergički sistem udruženi, kako u CNS-u tako i u perifernim tkivima, sa kompleksnim međusobnim vezama. Međutim, i dalje je nejasno na koji način noradrenalin utiče na motorne simptome bolesnika sa PB.

U zdravim neuronima SN pronađena je visoka koncentracija metabolita serotonina, budući da ovaj transmitter ima inhibitorni uticaj na dopaminergičku transmisiju (53). Primećeno je da je u PB smanjena koncentracija serotonina u bazalnim ganglijama, hipokampusu i korteksu, pa se ovaj hemijski disbalans dovodi u vezu sa pojavom depresije, promenama raspoloženja, pa čak i diskinezijama i promenom gastrointestinalnog motiliteta kod pacijenata (54-56).

Inhibitorni neurotransmitter, GABA, ima dvostruki uticaj na dopaminergičku transmisiju: s jedne strane vrši inhibiciju oslobađanja dopamina i redukciju nivoa njegovih receptora, dok sa druge smanjuje holinergičku aktivnost u strijatumu potpomažući dopaminsku transmisiju (57). Rezultati proučavanja njegovih efekata u PB ukazali su na to da nivo GABA-ergičke aktivnosti nije redukovan (58), mada postoje pretpostavke da deficit dopamina može imati reperkusije na ovaj sistem. Ipak, njegova uloga u patogenezi PB nije do kraja utvrđena.

U proučavanju biohemijske osnove PB spominju se još i adenzin i neuropeptidi (somatostatin, supstanca P, endorfini). Međutim, njihov značaj u PB je, za sada, daleko manji u odnosu na primarne neurotransmitere CNS-a. Neophodna su dalja istraživanja u cilju rasvetljavanja kompleksnih biohemijskih procesa koji su okosnica PB.

1.5. Morfološke promene na mozgu u Parkinsonovoj bolesti

Makroskopski izgled mozga obolelog od PB je neupadljiv, mada se ponekad uočava blaga frontalna atrofija. Moždano stablo obično nema znakova atrofije. Na preseku moždanog stabla SN i LC pokazuju depigmentaciju. Nivo gubitka pigmentacije korelira sa nivoom gubitka dopaminergičkih neurona u SN i noradrenergičkih neurona u LC (59, 60).

Mikroskopski, u kompaktnoj zoni SN se primećuje redukcija dopaminergičkih neurona, čak i do 80%. Oslobođeni pigment, neuromelanin, se nalazi slobodan u tkivu ili u citoplazmi makrofaga. U pojedinim prisutnim neuronima uočavaju se karakteristične intracitoplazmatske inkluzije, tzv. Lujeva telašca (engl. *Lewy*, po američkom neurologu nemačkog porekla, Fridrihu Hajnrihu Luju, koji ih je prvi opisao 1912. godine (61)). Ona predstavljaju agregate neurofilamenata iz citosola (alfa-sinuklein, ubikvitin i alfa-B-kristalin dokazani imunohistohemijskim bojenjem) koji nastaju nakon oštećenja neurona. Lujeva telašca su veličine od 5 do 25 μm , obično sferičnog oblika, ređe pleomorfne, sa hijalnim centrom koji je okružen svetlim haloom. Halo je ispunjen radijalno raspoređenim fibrilama proteina alfa-sinukleina debljine 8-20 nm (62). Pored citoplazme tela i aksona neurona, Lujeva telašca se mogu naći i u ekstracelularnom prostoru. Reaktivna astrocitoza prati proces propadanja neurona (63-65).

Primarna komponenta Lujevog telašca je ćelijski protein alfa-sinuklein. Mutacija gena koji kodira ovaj protein opisana je u retkoj autozomno dominantnoj formi familijarne PB (66, 67). Njegova akumulacija i agregacija ima ključnu ulogu u formiranju Lujevog telašca. Funkcija alfa-sinukleina nije razjašnjena, ali je primećeno da se nalazi u blizini ćelijske membrane i to oko presinaptičkih vezikula (68). Opisano je da miševi kojima nedostaje gen za sintezu alfa-sinukleina imaju deficit dopaminergičke neurotransmisije i resinteze sekretornih vezikula (69). Agregati ovog proteina su pored PB pronađeni i u drugim degenerativnim oboljenjima (nazvanim „sinukleopatije”) kao što su multipla sistemska atrofija i demencija sa Lujevim telima (70). Izgleda da povećana agregacija alfa-sinukleina uvodi i potencira kapacitet ćelije ka preranoj ćelijskoj smrti (71).

Pored alfa-sinukleina, pretpostavlja se da su drugi proteinski sistemi unutar neurona patološki izmenjeni i posledično redukuju svoje funkcije, kao npr. ubikvitin-proteazomski kompleks, lizozomska disfunkcija i autofagocitoza, deficit mitohondrijalnog kompleksa 1 i promena regulacije intracelularnog kalcijuma (72).

Prema nekim morfološkim istraživanjima, Lujeva telašca kod PB se najpre pojavljuju u *bulbus olfactorius*-u, produženoj moždini i tegmentumu ponsa još dok je pacijent u asimptomatskoj fazi PB. Kako bolest progredira, ova telašca se mogu

identifikovati u SN, LC, dorzalnom jedru nerva vagusa, Majnertovom jedru, delovima srednjeg mozga i bazalnih ganglija, korteksu, pa čak i u kičmenoj moždini i perifernim autonomnim ganglijama (62).

1.6. Motorni simptomi Parkinsonove bolesti

Uслед deficita dopamina i disfunkcije, pre svega, nigrostrijatnog puta, primarni simptomi PB jesu bradikinezija/akinezija, rigidnost, tremor u miru i posturalna nestabilnost.

1.6.1. Bradikinezija/akinezija i hod

Bradikinezija (gr. *bradykinesia*) podrazumeva globalnu redukciju izvođenja i smanjenje brzine pokreta, koja se odražava na opšti izgled bolesnika. Akinezija (gr. *akinesia*) predstavlja odsustvo pokreta uopšte. Bolesnik je usporen, odloženo započinje pokrete koji imaju smanjenu amplitudu. Tokom pregleda pacijenta ova dva fenomena se najbolje uočavaju prilikom repetitivnih pokreta, kao što je ritmično spajanje i odvajanje kažiprsta i palca.

Uočava se smanjena mimika lica (gr. *hypomimia*), redukcija treptanja kapaka, a spontani pokreti ruku prilikom hoda i gestikulacija tokom govora nestaju. Glas bolesnika postaje tih (gr. *hypophonia*), a mogu se javiti teškoće sa govorom (gr. *dysarthria*) i gutanjem (gr. *dysphagia*) usled disfunkcije laringealne i orofaringealne muskulature. Zbog toga se često dešava da pacijentima curi pljuvačka sa uglova usana. U ranim fazama bolesti bradikinezija najviše onespobljava bolesnika. Naime, javljaju se teškoće u izvođenju svakodnevnih aktivnosti kao što je oblačenje i kopčanje dugmadi, sečenje hrane, održavanje lične higijene, dok pisanje postaje sporo, a rukopis sitan i teško čitljiv (lat. *micrographia*). Bradikinezija se ne odražava na sve pokrete u isto vreme. Ona fluktuirá, vrlo često ekstremno, u odnosu na aktivnost ili emotivno stanje pacijenta. Tako se viđaju slabo pokretni pacijenti koji su odjednom u stanju da se brzo pomere i zaštite ukoliko se nađu u situaciji da moraju trenutno da se spasu npr. od vatre, iznenadnog udara, od kola na ulici i sl. Ova „paradoksalna pokretljivost” (gr.

kinesia paradoxa) ukazuje da bolesnici imaju očuvan motorni plan i izvršavanje radnje, ali je to otežano bez jakog spoljašnjeg nadražaja (1, 73, 74).

Bradikinezija se, između ostalog, odražava na hod pacijenta, koji je u PB veoma karakterističan. Pacijent otežano započinje hod, kao da okleva. Kada ga započne pravi sitne korake na širokoj osnovi, vukući stopala po podlozi, koja skoro ne odvaja od tla. Usled ovoga otežano je okretanje ili promena pravca kretanja, pri čemu bolesnik pravi mnoštvo kratkih opreznih koraka. Često se dešava da osoba progresivno i nekontrolisano ubrza korak, što se označava kao festinacija (lat. *festinare* – požuriti, ubrzati) i može dovesti do pada (4, 75, 76).

Oblik bradikinezije koji se zapaža kada pacijent započinje hod, menja pravac kretanja ili pak prolazi kroz uske prostore (dovratak ili hodnik) opisuje se kao tranzitorni motorni blok (engl. *freezing*) ili zaleđivanje. U ovoj situaciji osoba je privremeno „zalepljena” stopalima za podlogu obično u toku 3 do 5 sekundi, a ponekad i preko 30 sekundi. Nakon toga, pacijent može da nastavi nameravanu motornu aktivnost. Najčešća forma „zaleđivanja” je prilikom započinjanja hoda i označava se kao „oklevanje na početku” (engl. *start hesitation*), a zatim i prilikom okretanja (engl. *turning hesitation*). Sa progresijom bolesti, „zaleđivanje” se može desiti spontano i na otvorenom prostoru. Pacijenti navode da u ovakvim situacijama pokušavaju da se sagnu ili da preskoče zamišljenu prepreku, kako bi se „odledili” i nastavili aktivnost koju su prethodno započeli (4, 77, 78). Iako većina naučnika pretpostavlja da nigrostrijatni mehanizam učestvuje u pojavi *freezing*-a, neki istraživači navode da otežanom hodu i „zaleđivanju” doprinosi oštećenje *nucleus pedunculopontinus*-a u moždanom stablu (79, 80).

Analiza pozitronskom emisionom tomografijom (PET) je pokazala da je bradikinezija i globalna motorna funkcija u PB u vezi sa povećanom aktivnošću strijatuma i mediodorzalnog talamusa, dok je aktivnost smanjena u prefrontalnom i cingularnom regionu. Disfunkcija u izvršavanju planiranih pokreta je ukazala na povećanu metaboličku aktivnost levostranog paliduma i mediodorzalnog talamusa sa smanjenjem metabolita u ventromedijalnoj frontalnoj oblasti, strijatumu i levom hipokampalnom girusu (81). Novija istraživanja pokazuju da stimulacija dubokih moždanih struktura (engl. *deep brain stimulation*) i to bilo kog dela u petlji bazalne

ganglije-talamus-korteks utiče na poboljšanje pokretljivosti i smanjenje bradikinezije, međutim nema uticaja na kognitivne i psihijatrijske disfunkcije u PB (82-84). Ova procedura podrazumeva hiruršku ugradnju implantata koji služi kao moždani predvodnik ritma (engl. *brain pacemaker*) okidanja impulsa u odabranoj regiji mozga.

1.6.2. Rigidnost

Rigidnost se kod pacijenata sa PB odražava u formi ukočenosti i krutosti udova, vrata i trupa. Prouzrokuje ga tonus mišića koji je trajno i postojano napet. Hipertonus zahvata podjednako mišiće agoniste i antagoniste. Relaksacija ovih mišića se gotovo ne registruje. Na taj način se smanjuje obim pokreta udova, i doprinosi opštoj nelagodnosti, čak i bolu. Prilikom izvođenja pasivnih pokreta zglobova hipertonični mišić pruža otpor, poput „olovne šipke”, ili pak dolazi do povremenog popuštanja tonusa, tako da se prilikom čitavog pasivnog pokreta ima utisak da se prelazi preko nazupčene površine (fenomen „zupčastog točka” ili Negroov fenomen, po italijanskom neurologu Kamilu Negru, koji ga je opisao 1901. godine (85)). Pri pregledu pacijenta najbolje se uočava na vratu i rukama.

Poreklo rigidnosti u PB je kompleksno i najverovatnije uključuje više različitih filogenetskih moždanih struktura. Refleks na istezanje u nivou kičmene moždine, kao filogenetski najstarije strukture, kod PB pokazuje promene. Primećeno je da spinalni neuroni primaju očuvane impulse iz mišićnih vretena (vlakna tipa Ia), dok je inhibicija neurona iz tetiva, koju kontrolišu vlakna tipa Ib, redukovana. Istovremeno, interneuroni u kičmenoj moždini, koji dobijaju nadražaje iz mišićnih vlakana tipa II, pokazuju hiperreaktivnost. Dalje, duga latencija prilikom refleksa na istezanje je posredovana primarnim motornim kompleksom, čija je nadražljivost povećana u PB. U terapiji rigidnosti hirurška stimulacija bazalnih ganglija i motornog dela talamusa pokazala je njeno značajno smanjenje, što ukazuje na to da motorne petlje imaju ulogu u poreklu rigidnosti (73).

1.6.3. Tremor u miru

Tremor u miru tipično počinje kao podrhtavanje distalnih delova ekstremiteta, obično jednog prsta na šaci. U ranim fazama bolesti oko 70% bolesnika ima lagani

tremor šake ili stopala na jednoj strani tela, a ređe je to glava ili samo vilica. Tremor u PB se sastoji iz oscilirajućih pokreta frekvencije 4-6 Hz (broj ponovljenih pokreta - ciklusa u sekundi), koji nastaju kada je pacijent relaksiran i ne pravi namerne pokrete. Prouzrokovan je dejstvom recipročne kontrakcije mišića antagonista. Karakteristično je da se kažiprst i palac cirkularno kreću, a takav pokret je u literaturi opisan kao „pravljenje pilula” (engl. *pill rolling*) ili „brojanje novca” (tzv. numularni pokreti, lat. *nummulus* - kovani novac), dok na nogama tremor podseća na „obrtanje pedala”. Drhtanje obično prestaje kada se bolesnik svojevolumno pokrene kako bi izvršio neku aktivnost ali i tokom sna. Obično se pogoršava prilikom stresa i uzbuđenja, pri čemu postaje veoma upadljiv. Kako bolest napreduje, tremor se širi i na drugu stranu tela, ali ostaje uočljiviji na strani na kojoj je započeo. Iako je tremor najočigledniji znak PB, ne razviju ga svi pacijenti (1, 4, 86).

Pored tremora u miru, kod pacijenta sa PB opisuju se još posturalni i akcioni tremor. Posturalni tremor se uočava u položajima tela koji se opiru sili gravitacije, kao npr. prilikom držanja ruku ispruženih napred, dok se akcioni (ili kinetički) tremor viđa tokom pokreta tela i teško ga je razlikovati od esencijalnog tremora (4, 87).

Patofiziološki mehanizam tremora nije sa sigurnošću utvrđen. Smatralo se da je talamus generator tremora. Međutim novija istraživanja i matematički modeli ukazuju da je najverovatnije okosnica tremora u PB petlja bazalne ganglije-talamus-korteks (88, 89), dok ciljane hirurške lezije u korteksu, palidumu i talamusu dovode do supresije tremora (90).

1.6.4. Posturalna nestabilnost

Posturalni refleksi podrazumevaju automatske pokrete koji održavaju ravnotežu i položaj tela uspravno tokom mirovanja i prilikom pokreta. Njihova integracija se odvija na nivou kičmene moždine, srednjeg mozga i korteksa velikog mozga.

Na nivou kičmene moždine toničkim refleksima upravljaju dva tipa receptora: otoliti vestibularnog aparata, čiji nadražaj aktivira sistem opiranja sili gravitacije (i održavanje odgovarajućeg položaja glave) i vratni proprioceptori, čiji impulsi regulišu pokretanje glave u stranu.

Na nivou srednjeg mozga vrši se upravljanje labirintnog refleksa u vestibularnom aparatu na svetlosti i u mraku, održavanje položaja glave uspravno, ali i tela kada glava ne stoji uspravno. Takođe, u ovoj regiji je regulisan refleks na istezanje vratnih mišića (pri čemu se, kao odgovor, mišići vrata kontrahuju dok trup ostaje u uspravnom položaju) i održavanje ravnoteže prilikom protezanja tela da bi se dohvatio udaljeni objekat.

Na nivou cerebralnog korteksa uključuje se optički put, čiji je receptor mrežnjača oka (lat. *retina*), a učestvuje u pozicioniranju glave i trupa u odnosu na vizuelne stimulse. Na ovom nivou se takođe reguliše reakcija održanja ravnoteže kada telo dobije udarac sa strane i integrišu vizuelni, eksteroceptivni (spoljašnji) i propioceptivni (unutrašnji) nadražaji radi adekvatnog postavljanja stopala na datu podlogu u cilju održanja ravnoteže (22, 91).

Kod pacijenata sa PB se uočava nemogućnost ili otežano održavanje uspravnog položaja tela tj. posturalna nestabilnost. Prouzrokovana je gubitkom nekih posturalnih refleksa, a manifestuje se nestabilnošću i zanošenjem pri ustajanju sa stolice, hodu ili okretanju, sa tendencijom pada u stranu (lat. *lateropulsio*), unapred (lat. *anteropulsio*) ili unazad (lat. *retropulsio*) spontano ili na najmanji pritisak sa strane (1, 3, 4). Često dok sede na stolici trup pacijenta pada u stranu ili unazad, pa im je potrebna pomoć drugog lica da bi održali sedeći položaj.

Usled narušene posturalnosti, osoba sa PB ima karakterističan položaj tela: nagnuta je ka napred i kada stoji i kada hoda, donji ekstremiteti su savijeni u kolenima, gornji u laktovima. Ruke su postavljene uz telo, a dok hoda pacijent ih ne pomera spontano kako bi pratile ritam hoda. Često postoji specifična devijacija šake sa ekstenzijom u interfalangealnim, a fleksijom u metakarpofalangealnim zglobovima. Posturalna nestabilnost je usko povezana sa poremećajem hoda kod ovih bolesnika (4).

1.7. Nemotorni simptomi u Parkinsonovoj bolesti

Iako se PB klasifikuje kao entitet u grupi poremećaja pokreta, identifikovan je širok spektar nemotornih fenomena udružen sa ovom bolešću. Gotovo svi pacijenti

razviju neki od nemotornih simptoma tokom bolesti, a pojedini fenomeni se mogu javiti i pre početka motornih. Nedavno je opisan slučaj japanskog slikara čiji se stil drastično izmenio 5 godina pre nastanka motornih simptoma PB (92). Naime, primećen je postepen prelazak slikarevog apstraktnog izraza, koji je karakterisao njegov stil decenijama pre nego što je razvio PB, ka realističnim formama. Uporedo sa ovim, sam slikar je uočio redukovanje sopstvene kreativnosti i mašte.

U kasnijim fazama PB nemotorni simptomi mogu dominirati kliničkom slikom. Na taj način doprinose težem stepenu onesposobljenosti, narušavaju kvalitet života i skraćuju životni vek pacijenta (93-95). Iako se slični simptomi javljaju tokom starenja kod zdravih, primećeno je da su ovi fenomeni češći i intenzivniji kod obolelih od PB (96).

1.7.1. Depresija i apatija

Depresija je čest neuropsihijatrijski poremećaj u PB. Može se manifestovati u svim fazama bolesti, pa čak i pre nastanka motornih simptoma. Njena prevalencija se kreće od 20% do 50%. Ispoljavanje simptoma depresije kod pacijenata sa PB je slično, ali ne i identično kao kod bolesnika obolelih od idiopatske depresije. Ono što se zapaža kod PB jeste naglašena disforija, iritabilnost, osećaj krivice i ličnog neuspeha, kao i niska stopa samoubistva uprkos visokoj učestalosti suicidalne ideacije. Takođe, uočava se usporen tok misli i psihomotorike (97). Faktori rizika za razvijanje depresije u PB predstavljaju veći stepen kognitivne narušenosti, ženski pol i verovatno rani početak PB (98, 99).

U pogledu patofiziološkog mehanizma nastanka depresije u PB, smatra se da je prouzrokovana propadanjem neurotransmiterskog sistema kateholamina i fronto-kortikalnom disfunkcijom. Na obdukcijским nalazima je potvrđeno da ovi pacijenti imaju visok stepen gubitka neurona u LC, koji je glavni izvor moždanog noradrenalina (100). Opisana je alteracija *nucleus raphe*, koji kod zdravih obiluje serotoninom. Poredeći pacijente sa PB koji su imali depresiju sa onima koji nisu imali depresiju, PET skenom je kod prvih pokazano slabije vezivanje markera za dopaminske i noradrenalinske transportere u regionima LC, medijalnog talamusa, levostranog ventralnog strijatuma i desnostranog amigdaloidnog kompleksa (101).

Smatra se da 16% do 42% pacijenata sa PB ima i simptome apatije (102). Apatija i depresija su dva zasebna entiteta, međutim imaju više zajedničkih karakteristika (promena raspoloženja, anhedonija i kognitivna funkcija), pa ih je nekada teže razgraničiti (103). Apatija predstavlja nedostatak volje i motivacije, odnosno, nemogućnost započinjanja aktivnosti usmerenih ka određenom cilju. U okviru ovoga definisana su 3 domena: kognitivni - kada pacijent gubi želju, interesovanje i brigu za nove stvari/događaje u životu ili nije u stanju da razreši probleme; redukovan afekt - odnosno nedostatak reakcija bilo na pozitivne ili negativne događaje; terminalni - redukcija aktivnosti usmerenih ka ostvarivanju cilja usled nedostatka truda i zalaganja (104).

Pojava apatije je u vezi sa disfunkcijom frontalnih režnjeva mozga kao posledica primarne lezije ili oštećenja puteva (npr. kortikobazalno kolo). Nedostatak motivacije koja je odlika apatije je najverovatnije posledica oštećenja dopaminergičkih vlakana i redukcije transmisije dopamina (105).

1.7.2. Anksioznost

Procenjuje se da se anksioznost javlja kod 3,6% do 40% pacijenata sa PB, dok se kod petine razvije pre nastanka motornih simptoma (106, 107). Često je udružena sa depresijom, ali se registruju i pacijenti sa PB koji pokazuju simptome anksioznosti bez prateće depresije. Klinički, anksioznost se manifestuje ekscisivnom nervozom i zabrinutošću koja fluktuirá iz dana u dan, pa čak iz sata u sat. Dalje, među obolelima su opisani još i generalizovani anksiozni poremećaj, panični poremećaj, socijalna fobija, agorafobija i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Među ovim entitetima u PB su najčešći socijalna fobija i panični poremećaj (108, 109). Takođe, tokom poslednje dve decenije je ukazano na udruženost anksioznosti i težeg stepena motorne onesposobljenosti u PB (110-113).

Pretpostavlja se da biohemijsku osnovu anksioznosti u PB predstavlja narušeni sistem noradrenergičke i serotonergičke transmisije. Pokazano je da proces neurodegeneracije započinje čak nekoliko godina pre pojave motornih simptoma, a da pored nigrostrijatnog puta zahvata olfaktorne strukture, amigdaloidni kompleks, *nuclei raphe*, LC i hipokampus. Posledično, dolazi do gubitka noradrenergičkih i

serotonergičkih neurona čime se najverovatnije može objasniti razvoj anksioznosti u PB (114).

1.7.3. Kognitivni pad i demencija

Blag kognitivni pad se opisuje kod 19-38% pacijenata bez demencije. Kognitivni deficit se češće javlja prilikom izvršavanja operacija. Opada brzina obrade informacija, narušeno je planiranje, pamćenje, apstraktno razmišljanje i kognitivna fleksibilnost. Pored ovoga, primećuje se deficit pažnje i prostorno-vizuelne orijentacije (115, 116).

Prevalencija demencije kod obolelih od PB se kreće u proseku oko 40%. Ona se čak 4 do 6 puta češće javlja kod pacijenata sa PB u odnosu na zdrave osobe istog uzrasta. Faktori rizika za nastanak demencije u PB uključuju uzrast pacijenta, dužinu bolesti, akinetsko-rigidni sindrom i prisustvo depresije (117, 118).

Demencija u PB se ispoljava poremećajem pažnje i egzekutivnih funkcija (koje često fluktuiraju), zatim narušenim pamćenjem i nemogućnošću rešavanja jednostavnih zadataka, promenama ličnosti, ponašanja, govora i izražavanja pacijenta i narušenom prostorno-vizuelnom orijentacijom. U pogledu pažnje, uočava se produžetak vremena reagovanja na draži i smanjena viglnost. Egzekutivne funkcije podrazumevaju planiranje, organizovanje i izvršavanje aktivnosti usmerenih ka prethodno utvrđenom cilju. Nemogućnost izvođenja ovih aktivnosti u demenciji kod PB predstavlja njenu ključnu karakteristiku. Poremećaj pamćenja uključuje propadanje dugoročne i radne memorije, kao i procesa učenja. Pacijent nije u stanju da sroči složene rečenice i govori tečno, a sadržaj koji izgovara je uprošćen i nedorečen. Takođe, ima teškoću da imenuje predmete, dok promene u vizuelnoj percepciji vode gubitku orijentacije u prostoru (119).

Smatra se da je kognitivno propadanje pacijenta posledica lezija mezokortikalnog dopaminergičkog sistema, jer je evidentirana redukcija sadržaja dopamina i u neokorteksu. Pretpostavlja se da propadanje ascendentnih holinergičkih vlakana i smanjenje holinergičke aktivnosti doprinose demenciji u PB, naročito zbog uloge ovih vlakana u procesu pamćenja, pažnje i frontalnih funkcija (117). Takođe, primećena je hipoperfuzija cingularnog, temporalnog i parijetalnog korteksa (120), dok

je metabolizam glukoze smanjen u temporalnom i parijetalnom korteksu (121). Sadejstvo ovih patofizioloških mehanizama u sprezi sa osnovnom biohemijskom disfunkcijom u PB najverovatnije generiše kognitivno propadanje pacijenta.

1.7.4. Halucinacije

Halucinacije predstavljaju senzornu percepciju bez spoljašnje stimulacije odgovarajućeg receptora, dok su iluzije pogrešna interpretacija takvog stimulusa. Iako su dva različita fenomena, često se dešava da iluzija vodi ka halucinaciji i obrnuto. Halucinacije koje se javljaju u PB su uglavnom vizuelne, dok su kod manjeg broja pacijenata auditivne i taktilne. U okviru vizuelnih halucinacija u PB, izdvajaju se dve kategorije: proste (minor) i kompleksne. U prostim pacijent najčešće oseća prisustvo osobe u njegovoj blizini ili vidi kako protrčavaju sitne životinje, npr. miš(evi). U složenim se pojavljuju jasno definisani likovi ljudi, životinja i objekata. Auditivne halucinacije se javljaju u formi muzičke melodije, glasova ili buke, dok se taktilne manifestuju kao osećaj mravinjanja pod kožom. Često su udružene sa vizuelnim fenomenima i poremećajem spavanja (122-124).

Procenjuje se da polovina pacijenata ima vizuelne halucinacije. One se javljaju sa različitom učestalošću: kod nekih se registruje samo jedna epizoda, dok pojedini pacijenti haluciniraju svakodnevno. Primećeno je da su ovi fenomeni udruženi sa uzrastom pacijenta, dužim trajanjem bolesti, težim stepenom motornih simptoma PB, simptomima depresije, kognitivne narušenosti i pojavom psihoze. Pokazano je da je kognitivno propadanje pacijenta nezavisni prediktor pojave halucinacija. Takođe, zabeleženo je da pojava živih snova i košmara mogu prethoditi vizuelnim halucinacijama (122).

Smatralo se da su halucinacije neželjeni efekat terapije dopaminskim agonistima, zbog njihovog nestanka nakon prekidanja terapije ovim lekovima (122). Međutim, izgleda da gubitak sive mase u zonama primarnog vizuelnog korteksa i vizuelnih asocijativnih područja frontalnog korteksa potpomaže nastanak vizuelnih halucinacija. Ovome doprinosi poremećaj ciklusa budnosti i spavanja i regulacije sna, koji je karakterističan u PB. Takođe, primećen je i poremećaj u sprovođenju perceptivnih signala prouzrokovan degeneracijom holinergičkih moždanih struktura,

naročito u *nucleus pedunculopontinus*-u, lokalizovanom u moždanom stablu, u blizini gornjeg cerebelarnog pedunkula. Izgleda da redukcija sive mase u predelu ovog jedra utiče na talamokortikalnu aktivnost i pogrešnu obradu vizuelnih stimulusa (125). Pojava halucinacija u PB odražava kompleksnu mrežu generisanja percepcije, bez objektivnog nadražaja iz spoljne sredine.

1.7.5. Promene u autonomnom nervnom sistemu

Promene funkcionisanja ANS u PB podrazumevaju sijaloreju, opstipaciju, disfunkciju mokraćne bešike, ortostatsku hipotenziju, otežanu termoregulaciju i seksualnu disfunkciju (126).

Sijaloreja (lat. *sialorrhoea*) ili povećano lučenje pljuvačke u ustima, se javlja kod većine pacijenata. U vezi je sa poremećajem gutanja kod PB, a ne sa žlezdanom hipersekrecijom. Položaj tela kod pacijenta sa PB, nagnut napred, često olakšava curenje pljuvačke van usne duplje. Primećeno je da se dva puta češće javlja kod muškaraca i da korelira sa težim stepenom motornih simptoma (127).

Opstipacija, koja je često praćena mučninom se navodi kod 60% bolesnika, a najverovatnije je prouzrokovana poremećajem motiliteta gastrointestinalnog trakta i dehidracijom (128). Disfunkcija mokraćne bešike se manifestuje učestalim mokrenjem i urgencijom nakon iniciranja impulsa za pražnjenje usled hiperaktivnosti mišića detrusora bešike. Inkontinencija se može javiti u kasnijim fazama bolesti (129).

Ortostatska hipotenzija predstavlja pad sistolnog krvnog pritiska od najmanje 20mmHg, a dijastolnog od najmanje 10mmHg u periodu od 3 minuta nakon ustajanja. Simptomi pada pritiska podrazumevaju vrtoglavicu, generalizovanu slabost, gubitak toka misli i svesti. Češće se opisuje u uznapredovaloj fazi bolesti, a pokazano je da korelira sa starijim uzrastom, unosom diuretika i drugih lekova usled pratećih hroničnih stanja pored PB (130, 131).

Poremećaj termoregulacije se javlja kod dve trećine bolesnika, a podrazumeva smanjenu toleranciju toplote i hladnoće. Primećuje se i povećano znojenje, naročito kada terapijsko dejstvo leka prestane („off” faza) ili pacijent ima diskinezije (132).

Seksualna disfunkcija se javlja kod oba pola u PB, a manifestuje se smanjenom seksualnom željom i uzbuđenjem i nemogućnošću dostizanja orgazma. Kod muškaraca se najčešće identifikuje erektilna disfunkcija (133).

1.7.6. Poremećaji spavanja

Gotovo svi pacijenti sa PB navode neki oblik poremećaja spavanja. U okviru ovoga se opisuje zamena ciklusa budnosti i spavanja, preterana dnevna pospanost, insomnija, fragmentacija sna i promena REM faze spavanja (engl. *rapid eye movements behavior disorder*). Pacijenti su često somnolentni tokom dana zbog zamene ciklusa budnosti i spavanja i tom prilikom dugo spavaju. Insomnija, pored narušene biohemijske funkcionalnosti neurotransmitera koji regulišu ciklus budnosti i spavanja, može biti prouzrokovana bolnom distonijom, pojavom tremora u toku noći, nikturijom ili lekovima. Fragmentacija sna se javlja kao posledica čestog i prolongiranog buđenja tokom noći. Poremećaj REM faze spavanja se ispoljava pričanjem i vikanjem u snu, udaranjem, šutiranjem, bacanjem ili padanjem iz kreveta usled živih snova i košmara (134, 135). Poremećaji spavanja se dovode u vezu sa anatomsko-fiziološkim i biohemijskim promenama koje su u osnovi PB, ali i sa terapijom levodopom (136, 137).

1.7.7. Poremećaj kontrole impulsa

Poremećaj kontrole impulsa se sreće kod jedne petine bolesnika (138), i to naročito kod onih čija se farmakoterapija sastoji samo od agonista dopamina. Karakteristično je da pacijenti ne uspevaju da se odupru nagonu ili impulsu da realizuju određenu zamisao, bez obzira na to što mogu naškoditi sebi ili drugima. Impulsi u PB koji zahtevaju neposrednu realizaciju podrazumevaju hiperseksualnost, kompulzivnu kupovinu i trošenje novca, prejedanje i patološko kockanje (139). Procenjuje se da oko 6% bolesnika započinje kockanje po prvi put u životu nakon početka PB (140), odnosno u toku nekoliko meseci nakon početka terapije dopaminskim agonistima. Izgleda da veće doze levodope u terapiji koreliraju sa većom verovatnoćom početka kockanja (141), mada se smatra da dopaminski agonisti češće generišu poremećaj kontrole impulsa (139). U ovakvim slučajevima neophodna je modifikacija farmakoterapije.

Ponekada se uvode atipični antipsihotici, antidepresivi ili stimulacija dubokih moždanih struktura (139).

1.8. Terapija Parkinsonove bolesti

U terapiji PB se primenjuju farmakološka sredstva i hirurške tehnike. Farmakoterapijski pristup lečenju PB se zasniva na uspostavljanju ravnoteže dopaminergičkog i holinergičkog uticaja na moždane strukture. Stoga su u primeni lekovi koji ponovo uspostavljaju dopaminergičku inhibitornu kontrolu i lekovi koji smanjuju pojačanu ekscitaciju centralnih holinergičkih neurona (34).

1.8.1. Levodopa

Nedostatak dopamina se nadoknađuje *per os*, u obliku tableta. Međutim, pošto dopamin ne prolazi krvno-moždanu barijeru, krajem 60-ih godina prošlog veka prvi put je primenjen prekursor dopamina, tj. levodopa, u terapiji PB, čime je napravljena revolucija u farmakoterapiji ove bolesti (142, 143). Levodopa se brzo resorbuje iz tankog creva, a posle 1 do 2 sata nakon uzimanja postižu se njene maksimalne koncentracije u krvi. Poluvreme zadržavanja leka u plazmi je oko 1 do 3 sata, iako može varirati u većem opsegu. Levodopa se uzima najčešće 3 puta dnevno u dozi od 250mg, mada može biti podeljena, čak i do 6 dnevnih doza u zavisnosti od motornih simptoma. Uzima se posle jela da bi se izbegle gastrointestinalne smetnje (34).

Najveći deo primenjene doze se konvertuje u dopamin u perifernoj cirkulaciji. Samo mali procenat dopamine, od 5% do 10%, prolazi krvno-moždanu barijeru gde putem dopa-dekarboksilaze prelazi u dopamin. Zbog toga se zajedno sa levodopom koriste inhibitori ovog enzima, karbidopa i benzerazid, koji smanjuju perifernu dekarboksilaciju i omogućavaju većoj količini levodope da dospe do mozga. Sem inhibitora dopa-dekarboksilaze, levodopa se kombinuje i sa inhibitorima enzima koji učestvuju u razgradnji dopamina, COMT, a to su tolkapon i entakapon.

Početak lečenja levodopom je postepen. Manje doze, od oko 1g dnevno, se povećavaju do maksimalnih 5g dnevno. Najbolji rezultati terapije se postižu u prvim

godinama primene. Posle dužeg korišćenja, veće količine dopamina prouzrokuju desenzibilizaciju dopaminskih receptora i smanjivanje njihovog broja tzv. nishodna regulacija receptora (eng. *down regulation*). Ove fluktuacije terapijskog efekta se manifestuju fenomenom „uključeno-isključeno” (eng. *on-off phenomenon*). U „off” periodima nastaje značajna akinezija koja može potrajati nekoliko časova. U „on” fazi nastaje značajno poboljšanje pokretljivosti, ali ponekad sa diskinezijama tj. nevoljnim pokretima koji narušavaju dnevno funkcionisanje bolesnika.

Najčešći neželjeni efekti nakon početka terapije levodopom su mučnina i povraćanje. Mogu se javiti i tahikardija, ekstrasistole, a retko i fibrilacija pretkomora. Efekti na kardiovaskularnom sistemu nastaju usled pojačane produkcije kateholamina na periferiji. Posle dužeg lečenja levodopom javljaju se diskinezije u obliku distonije, mioklonusa, horeo-atetoze na licu i ekstremitetima. Opisani su i psihički neželjeni efekti levodope u vidu agresivnosti, pojačanog libida, pojave depresije i psihoze. Kontraindikacije za primenu levodope predstavljaju psihoze, glaukom sa zatvorenim uglom i melanom ili sumnja na njegovo prisustvo (zato što levodopa predstavlja prekursor dopamina).

Terapija levodope se ne ukida naglo zbog pojave malignog neuroleptičkog sindroma koji se manifestuje povišenom telesnom temperaturom, rigidnošću, poremećajem svesti i autonomnom disfunkcijom. Kao komplikacije ovog sindroma opisani su rabdomioliza, diseminovana intravaskularna koagulacija, akutna insuficijencija bubrega i pneumonija (34, 75).

1.8.2. Dopaminski agonisti

Dopaminski agonisti se vezuju za receptore dopamina na postsinaptičkoj membrani neurona, kako bi proizveli isti efekat kao dopamin. Predstavljaju dobar dodatak levodopi, zbog dugotrajnijeg dejstva. Naročito su efektivni kod pacijenata koji su dugo lečeni levodopom, a imaju diskinezije i jasno fluktuiranje „on” i „off” perioda. U ovu grupu spadaju bromokriptin, pergolid, pramipeksol, ropinirol, piribedil, kabergolin, apomorfina i lizurid.

Neželjeni efekti dopaminskih agonista su mučnina, povraćanje, ortostatska hipotenzija, vazospazmi u prstima, srčane aritmije, konfuzija, iluzije, halucinacije i dnevna pospanost (34, 74).

1.8.3. Ostali lekovi

Inhibitori MAO-B izoforme, selegilin i razagilin, povećavaju nivo dopamina u bazalnim ganglijama tako što blokiraju enzim koji metaboliše dopamin. Ovim mehanizmom se pojačava centralno delovanje dopamina i omogućava da se terapijska doza levodope smanji i na taj način izbegnu neki njeni neželjeni efekti.

Amantadin se primenjuje primarno u terapiji virusnih infekcija. Međutim, primećeno je da kod bolesnika sa PB znatno utiče na smanjenje motornih simptoma bolesti. Utvrđeno je da amantadin oslobađa dopamin iz ćelija strijatuma. Pored ovoga ima i antiholinergičko dejstvo.

Antiholinergički lekovi, triheksifenidil, etilbenzatropin i biperiden, se takođe koriste u terapiji PB. Ovi lekovi blokiraju centralne holinergetičke mehanizme i na taj način smanjuju ili potpuno otklanjaju motorne simptome PB. Primećeno je da izazivaju manje neželjenih efekata, ali posle većih doza može se javiti suvoća usta, poremećaj vida, vrtoglavica i dizurija (34, 74).

U terapiji depresije se koriste dopaminski agonisti, ropinirol i pramipeksol, triciklični antidepressivi, imipramin i nortriptilin, inhibitori preuzimanja serotonina (fluvoksetin, paroksetin i fluvoksamin) i noradrenalina (mirtazapin, reboksetin) (97). Za redukovanje anksioznosti se koriste mirtazapin i inhibitori preuzimanja serotonina. Inhibitori acetilholin esteraze se primenjuju u terapiji demencije, klozapin u psihozi, a modafinil za prekomernu dnevnu pospanost (93).

1.8.4. Hirurško lečenje

Hirurški tretman PB obuhvata stimulaciju dubokih moždanih struktura i lezije pojedinih oblasti. Ciljne regije mozga predstavljaju talamus, *globus pallidus* i subtalamičko jedro. Studije su pokazale da ova procedura značajno poboljšava motorne simptome bolesti (83, 84). Preporučuje se pacijentima koji imaju velike motorne

fluktuacije i tremor koji se ne može kontrolisati farmakoterapijski, ukoliko nema pratećih neuropsihijatrijskih manifestacija (144).

1.9. Kvalitet života

Kvalitet života predstavlja percepciju pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima. To je širok koncept koga čine fizičko zdravlje pojedinca, njihov psihološki status, socijalni odnosi, materijalna nezavisnost i samoostvarenje, kao i njihovi odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine. Ispitivanje kvaliteta života i mogućnosti za njegovo unapređenje su posebno važni i prioritetni, ne samo u javno-zdravstvenim, već i u kliničkim disciplinama (145-147).

Uzimajući u obzir napredak u prevenciji, dijagnostici i terapiji različitih oboljenja poslednjih decenija, prosečan životni vek čoveka se značajno produžio. U vezi sa tim starenje populacije utiče i na porast učestalosti hroničnih oboljenja sa kojima pacijent može živeti i više decenija. Međutim, život sa hroničnom bolešću ima za posledicu određeni hendikep koji mu onemogućava da ostvari maksimum u svim željenim sferama života. Pošto je većina ljudi izdvojila zdravlje kao vrhunski kvalitet, ono je uslovalo definisanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (engl. *health-related quality of life-HRQL*).

Kvalitet života povezan sa zdravljem predstavlja vrednost pridodatu dužini života, modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povreda, lečenje i zdravstvena politika (148). Ovaj koncept se koristi u svrhu opisa kako bolesnik doživljava svoju bolest i da bi se skrenula pažnja na mogućnost da bolest utiče na kvalitet svakodnevnog fizičkog, mentalnog i socijalnog funkcionisanja. Njega nije moguće direktno izmeriti, već se do njegove procene dolazi indirektno na osnovu subjektivne ocene pacijenta i predstavlja pokazatelj sveobuhvatnog zdravstvenog stanja koga saopštava sam pacijent kroz odgovarajuće

standardizovane upitnike. Odgovori u upitniku se obrađuju u brojčane skorove koji subjektivne doživljaje kvantifikuju.

Merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem ima veliki značaj za donošenje odluka, naročito o ne-kliničkim aspektima bolesti, za senzitivnije detektovanje funkcionalnih i psiholoških ograničenja koja bolest donosi, kao i za unapređenje odnosa između lekara i pacijenta. Procena HRQL u svakodnevnoj praksi je važna jer olakšava izbor prioriteta u planiranju terapijskih postupaka. Pored toga, praćenjem HRQL moguće je otkriti promene u toku lečenja. HRQL je, takođe, jedan od indikatora kvaliteta nege pružene bolesnicima. To je istovremeno i mera ukupnog ishoda lečenja, jer je nemoguće razdvojiti bolest od ličnog i socijalnog konteksta (148, 149).

1.9.1. Kvalitet života obolelih od Parkinsonove bolesti

Iako je PB progresivno neurološko oboljenje, prosečan životni vek ovih pacijenata nije kraći u odnosu na preživljavanje opšte populacije. Ipak, tokom vremena kliničke karakteristike obolelog se pogoršavaju, sa tendencijom izrazite akumulacije onesposobljenosti. Zbog toga, ovi bolesnici dugi niz godina imaju različite probleme vezane za fizičko, mentalno i socijalno zdravlje. Tako, kvalitet života obolelih od PB predstavlja značajan aspekt istraživanja ovog oboljenja.

Terapija PB je primarno usmerena na poboljšanje motorne funkcije pacijenta. Do sada nije bilo randomizovanih studija koje su poredile kvalitet života pacijenata koji su na terapiji levodopom sa onima koji primaju placebo, iz razloga što je primena levodope u izrazitoj meri doprinela redukovanju simptoma bolesti i samim tim poboljšanju kvaliteta života ovih pacijenata. Ipak, primećeno je da nemotorni simptomi, naročito u kasnijim fazama bolesti, imaju veći uticaj na kvalitet života. Ispitivanja kvaliteta života pacijenata sa PB u protekle 2 decenije ukazala su na to da depresija, anksioznost, padovi, motorna onesposobljenost težeg stepena i kognitivni pad predstavljaju prediktore lošijeg kvaliteta života (150-154).

S druge strane, primećeno je da dopaminski agonisti pozitivno utiču na kvalitet života ovih pacijenata (155, 156), ali i lekovi u kojima se levodopa kombinuje sa inhibitorima enzima njenog metabolisanja, kao i enzima razgradnje samog dopamina (157, 158). U poslednje vreme hirurški tretman PB, odnosno stimulacija dubokih

moždanih struktura ovih pacijenata, ima značajan uticaj na njihov kvalitet života (159-161), kao i primena fizikalne terapije (162). Pобоljšanje kvaliteta života nakon ovih intervencija je registrovano u svim dimenzijama života tj. u sferama fizičkog, emotivnog i socijalnog funkcionisanja.

Shodno ovome, većina autora se slaže da prilikom sagledavanja kompletnog psihofizičkog stanja pacijenta sa PB, osim objektivnog neurološkog nalaza, treba uzeti u obzir i subjektivnu ocenu svih manifestacija bolesti, koje se mogu kvantifikovati kvalitetom života.

1.10. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

Bolest se najčešće javlja nakon 50. godine života. Retko počinje pre uzrasta od 40. godina. Stoga je opšte prihvaćena klasifikacija u odnosu na uzrast sledeća: juvenilni parkinsonizam, ukoliko je početak bolesti pre 20. godine; zatim PB sa ranim početkom (engl. *young onset*) kada do pojave simptoma dolazi između 20. i 40. godine, dok se klasična PB razvija nakon 40. godine života (163).

U pogledu ostalih demografskih karakteristika PB primećeno je da se od 1,3 do 2 puta češće registruje kod muškog pola (164-167), kao i da češće oboleva bela, a najređe crna rasa (168). Topografske karakteristike PB ukazuju na to da se bolest javlja u svim regionima sveta, ali sa različitom učestalošću.

1.10.1. Incidencija

U proceni stope incidencije PB javljaju se izvesna metodološka ograničenja. Naime, još uvek ne postoji pouzdan i lako primenljiv dijagnostički test ili marker za PB. Dijagnoza PB se primarno zasniva na kliničkim simptomima (169). Zbog ovoga, nije lako dobiti podatke o incidentnim slučajevima (tj. o novoobolelim) PB, a simptomi same bolesti mogu biti izuzetno varijabilni. Ovi simptomi se razvijaju postepeno, pa se dijagnoza često postavlja nakon dužeg perioda (i nekoliko godina) od stvarnog početka bolesti. Kliničko-patološke studije su pokazale da se 80-90% slučajeva PB potvrdi na obdukciji (170).

Najniže stope incidencije su zabeležene u Kini, Libiji i na Sardiniji, i kreću se od 1,5 do 10,2 na 100 000. U državama zapadne Evrope i severne Amerike primećene su najviše stope incidencije u rasponu od 12 do 20 na 100 000 (164, 171). Do sada je jedino studija PB u Ročesteru (Minesota, SAD) obuhvatila najduži period praćenja od 1935. do 1979. godine, gde je zabeležen porast incidencije sa 11,4 na 18,2 na 100 000 tokom četiri decenije (171).

1.10.2. Prevalencija

Identične metodološke teškoće u proceni incidencije se odražavaju i na određivanje prevalencije. Ipak, podaci ukazuju na to da prevalencija varira drastičnije nego stopa incidencije. Najniža rasprostranjenost PB, od 78 na 100 000, je zabeležena u Kini (172). Prevalencija u razvijenim zemljama se kreće oko 300 na 100 000 (173). Procenjuje se da je u populaciji starijoj od 65. godina u Evropi prevalencija oko 1,8% (174).

1.10.3. Mortalitet

Smatra se da PB nije smrtonosna. Međutim, primećeno je, i u Evropi i u severnoj Americi, da ovi pacijenti imaju 2 do 5 puta veći rizik od umiranja nego zdrave osobe istog uzrasta (175-178). Interesantno je to da je samo kod polovine pacijenata sa PB utvrđen neposredni uzrok smrti (179). Među ovim uzrocima najčešće se navodi pneumonija (179-181). Takođe, kineska prospektivna studija je u periodu od 10 godina pokazala da stariji uzrast, posturalna nestabilnost i demencija udružena sa PB imaju negativan uticaj na preživljavanje ovih pacijenata (182).

1.10.4. Faktori rizika

Etiologija PB je nepoznata. Starenje se smatra najvećim faktorom rizika za nastanak i progresiju PB (183). Starenje utiče na brojne ćelijske procese i promene u njenoj funkciji. Akumulacija ćelijskih oštećenja vezanih za starenje u sadejstvu sa oštećenjem mehanizama reparacije predisponiraju neurodegeneraciju koja predstavlja osnovu PB (183, 184).

Drugi faktor rizika po značaju predstavlja postojanje PB u porodici. Mapiranje i identifikacija mutacija najverovatnije odgovornih za nastanak PB započele su sredinom 90-ih godina prošlog veka (185). Do danas je utvrđeno više od 30 hromozomskih regiona, koji su delimično ili u velikoj meri povezani sa nastankom hereditarne PB (186). Veoma mali procenat klasične i PB sa ranim početkom se nasleđuje monogeniski, autozomno dominantno i autozomno recesivno, gde ulogu imaju tzv. PARK geni (kojih ima 18). Pored ovih gena, utvrđen je polimorfizam alela koji kodiraju alfa-sinuklein (SNCA) i mikrotubularni tau protein (engl. *microtubule-associated protein tau* (MAPT)) (187), a nedavna studija sprovedena u okviru Konzorcijuma za genetsku epidemiologiju Parkinsonove bolesti pokazala je povezanost između ovih alela i nastanka PB (188). Smatra se da je genetska etiologija PB multifaktorska i da nastaje združenim dejstvom više faktora: nekoliko genskih lokusa i „osetljivih” alela izloženi jednom specifičnom ili grupi različitih faktora spoljne sredine rezultiraju u interakciji gen-sredina (odnosno, uticaju sredinskih faktora na ekspresiju specifičnih gena) (189). U literaturi je najčešće proučavana interakcija određenih genetskih profila sa konzumacijom kafe i duvana (190-192), pri čemu je konstatovan njihov protektivni efekat na nastanak PB.

Otkriće iz 1983. godine kada je nekoliko intravenskih narkomana razvilo tešku formu PB nakon zloupotebe 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (nastalog kao nus produkt prilikom sinteze opioidnog analgetika dezmetilprodina) (193) navelo je naučnike na pretpostavku da toksini iz spoljašnje sredine oštećuju dopaminergičke ćelije. Od tada su sprovedena istraživanja o uticaju pesticida i herbicida na nastanak PB, kao i o eventualnoj asocijaciji PB sa životom u ruralnim područjima i konzumacijom bunarske vode (168, 194-196). U meta-analizi 19 studija o povezanosti PB i pesticida, ukazano je na to da je rizik skoro 2 puta veći među onima koji su bili izloženi pesticidima u odnosu na neizložene (197).

Pored MPTP, na animalnim modelima je primećeno da herbicid, parakvat, i pesticid, rotenon, utiču na mitohondrijalnu disfunkciju i oksidativni stres (198, 199). Nedavna studija slučajeva i kontrola u SAD-u ukazala je na 2,5 puta veći rizik za nastanak PB među osobama izloženim ovim hemikalijama (200).

Dalja istraživanja faktora rizika za nastanak PB bila su usmerena ka identifikaciji teških metala, čije nakupljanje u neuronima bazalnih ganglija srednjeg mozga moguće dovodi do njihovog oštećenja. Među metalima za koje se smatra da bi mogli da prouzrokuju destrukciju ovih neurona navode se gvožđe, mangan, bakar, olovo, aluminijum i cink (201).

Pretpostavlja se da infekcije virusom gripa i prouzrokovačem velikog kašlja, *B. pertussis*, mogu imati ulogu u patogenezi PB (202-204). Do pretpostavke o virusnoj etiologiji PB se došlo nakon epidemije letargičnog encefalitisa (lat. *encephalitis lethargica*, ili fon Ekonomov encefalitis, po austrijskom psihijatru rumunskog porekla, Konstantinu fon Ekonomu, koji ga je prvi opisao tokom Prvog svetskog rata (205)) gde je većina pacijenata, nakon bolesti, razvila postencefalitični parkinsonizam (206). Hipoteza o bakteriji, *B. pertussis*, kao izazivaču PB, je postavljena nakon grupisanja obolelih, rođenih nakon epidemije velikog kašlja na Islandu, u vremenu i prostoru (204). Nedavno istraživanje u Kanadi (202) je ukazalo da je rizik od PB inverzno povezan sa dečjim osipnim groznicama (u prvom redu morbilima), ali i da je direktno povezan sa kontaktom sa mačkama i domaćim životinjama, najverovatnije transmisijom agensa putem vektora. Takođe, u literaturi se navodi da trauma glave, iako ne direktan uzrok nastanka PB, može deklanširati mehanizme destrukcije neurona CNS-a (207, 208), kao i stresni događaji tokom života (209).

S druge strane, epidemiološke studije su ukazale na to da pušenje cigareta smanjuje rizik od nastanka PB (210). Obrnuta veza između pušenja i PB je primećena još u prvoj prospektivnoj kohortnoj studiji u Velikoj Britaniji (211). Konzistencija ove negativne povezanosti je potvrđena i u drugim populacijama. Naime, praćenje velikih kohorti ispitanika je ukazalo na to da ova negativna asocijacija najverovatnije zaista postoji (212-214). U meta-analizi 44 anamnestičke i 4 prospektivne kohortne studije iz 20 različitih zemalja pokazano je da je rizik manji za oko 2 puta, ukoliko je osoba ikada bila pušač, dok je za aktuelne pušače rizik manji čak za 3 puta (215). Nekoliko mehanizama bi moglo objasniti ovakve rezultate: nikotin iz duvanskog dima verovatno stimuliše oslobađanje dopamina, ima ulogu antioksidanta ili menja aktivnost monoamino-oksidge B, koja učestvuje u razgradnji dopamina (216).

Među drugim protektivnim faktorima u literaturi se navode još i konzumacija kafe i alkohola, pa čak i čaja. Uticaj kafe procenjivan je u nekoliko velikih prospektivnih kohortnih studija, čiji su rezultati ukazali na to da konzumacija kafe ima protektivni efekat u nastanku PB (217-219). Smatra se da ulogu u ovoj inverznoj asocijaciji ima aktivna komponenta kafe, kofein. Pretpostavlja se da na subćelijskom nivou kofein modifikuje apoptotičku aktivaciju neurona i na taj način sprečava njegovu degradaciju (220). Za razliku od njega, nije primećeno da drugi sastojci kafe imaju uticaj na nastanak PB (217). Iako neke skorašnje studije slučajeva i kontrola nisu pokazale negativnu povezanost između kafe i nastanka PB (221), rezultati iz prospektivnih kohortnih studija ukazuju na to da protektivni efekat kafe verovatno varira u odnosu na izloženost drugim faktorima (222). Jedan od tih faktora je najverovatnije estrogen, budući da predstavlja kompetitivni inhibitor u metabolizmu kofeina (223). Tako njihova interakcija može objasniti razlike u jačini povezanosti između konzumacije kafe i nastanka PB među polovima. Naime, primećeno je da je u kohortama isključivo ženskog pola (218) ova povezanost slabija, nego u muškim (217, 218). Stoga uticaj kofeina na rizik od nastanka PB najverovatnije zavisi od koncentracije estrogena u perifernim tkivima.

Pored pušenja i kafe, razmatran je efekat alkohola na nastanak PB. Međutim, rezultati ovih istraživanja su bili oprečni. Neke studije su pokazale da ova negativna povezanost postoji (224, 225), što navodi na zaključak da postoji protektivni efekat alkohola. Međutim, u skorašnjoj prospektivnoj kohortnoj studiji ovakva veza nije utvrđena (226).

Navodi se i da konzumacija čaja može imati protektivni efekat u nastanku PB (227, 228). Pod čajem je smatran crni, zeleni i ulong (engl. *oolong*) čaj koji sadrže visoke koncentracije kofeina, za razliku od toplih napitaka od kamilice, mente i slično (229). Iako rezultati govore u prilog ovoj pretpostavci, meta-analiza studija o uticaju čaja na nastanak PB navodi na zaključak da se najverovatnije ne radi o tipu slaganja „doza-efekat“ (230, 231).

Na kraju, u etiologiji PB razmatrani su i nutritivni faktori. Analizirani su svi tipovi namirnica, a primećeno je da voće i povrće, naročito vitamin E, D i beta karoten, najverovatnije imaju protektivnu ulogu (232-234). Posebno je istaknuta zaštitna uloga

antioksidanasa (235). Protektivni efekat je primećen i u vezi sa mlekom i mlečnim proizvodima, iako još uvek nije poznato koja aktivna supstanca iz mleka ovome najviše doprinosi (236, 237). Nedavno je primećeno da bolesnici sa PB manje upražnjavaju mediteranski tip ishrane (koji obiluje povrćem, voćem, žitaricama, visokim unosom nezasićenih masnih kiselina, a umerenim unosom ribe, mlečnih proizvoda i mesa) od njihovih kontrola (238). Sistematski pregled namirnica i nutritivnih faktora koji najverovatnije imaju uticaj na nastanak PB pokazao je da oboleli značajno ređe konzumiraju ribu, jaja, krompir, hleb, alkohol, kafu, čaj, niacin (B3), pantotensku kiselinu (B5), folat i piridoksin (B6) (239).

1.11. Padovi u Parkinsonovoj bolesti

Pad je događaj kada se osoba nenamerno zatekne na podu ili na nekoj drugoj površini, a nije posledica nastanka iznenadne bolesti ili nesrećnog slučaja (240). Usled posturalne nestabilnosti, pacijenti sa PB imaju povećan rizik od padova. Padovi u PB se najčešće dešavaju prilikom hodanja ili okretanja (241). Primećeno je da češće padaju bolesnici sa dužim trajanjem PB, težim stepenom motornih simptoma, većom ograničenošću u svakodnevnim aktivnostima, redukovanom snagom ekstenzora kolena, *freezing*-om prilikom hoda, halucinacijama i diskinezijama (242).

Najčešće posledice padova su povrede mekih tkiva (243). Međutim, procenjuje se da trećina svih padova kod pacijenata sa PB zahteva hospitalizaciju (244) usled povrede glave ili frakture kuka (245, 246). Padovi, uopšte, predstavljaju ozbiljan problem koji uzrokuje psihološki distress ili strah od pada, umanjenje aktivnosti i gubitak nezavisnosti (247). Takođe, pojava padova ima negativan uticaj na kvalitet života ovih pacijenata (248).

Epidemiološke karakteristike padova kod PB su uglavnom nedovoljno poznate, a predviđanje novog pada teško. Kod onih pacijenata koji padaju, padovi se dešavaju različitom učestalošću, od jednom nedeljno do jednom na svakih nekoliko meseci (243). S tim u vezi, strah od pada i smanjena sigurnost hoda kod ovih pacijenata je češća nego kod zdravih. Strah od pada je definisan kao zabrinutost zbog pada, gubitka ravnoteže i

izbegavanje pojedinih aktivnosti. Takođe, ovaj strah je opisan kao značaj prediktor narednih padova (249).

Faktori rizika za padove još uvek nisu identifikovani u odnosu na direktan uzrok ili okolnosti koje su doprinele da se pad dogodi (250). Stoga se pretpostavlja da su bolesnici koji padaju zbog unutrašnjih činilaca (kao što su vrtoglavica, slabost donjih ekstremiteta, gubitak svesti, moždani udar, epileptični napad, upotreba pojedinih lekova) izloženi različitim faktorima rizika u odnosu na one koji padaju zbog spoljašnjih činilaca (spoticanja, proklizavanje, neravna podloga, osvetljenje, obuća). Bolje poznavanje ovih faktora bi moglo doprineti uspešnijoj prevenciji padova, ne samo kod obolelih od PB, već i u populaciji starih ljudi uopšte.

Padovi kod pacijenata sa PB utiču i na njihove negovatelje. Pokazano je da su emotivne posledice pada veće za negovatelje nego za same pacijente (251), kao i da negovatelji bolesnika sa PB imaju narušeno fizičko, socijalno i psihološko funkcionisanje (252).

Povrede u vezi sa padovima i njihove komplikacije predstavljaju vodeći uzrok onesposobljenosti među bolesnicima sa PB. Ponavljani padovi predstavljaju nezavisan faktor rizika za onesposobljenost i smrtni ishod u periodu od 2 godine (253). Oni doprinose većem opterećenju zdravstvene službe, kao i veće troškove. Stoga je procena rizika od pada i njegova učestalost od značaja za njenu prevenciju.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove doktorske disertacije bili su:

- 2.1. Validacija skale za procenu rizika od pada po Tinetti-jevoj
- 2.2. Validacija skale za samoprocenu onesposobljenosti
- 2.3. Procena učestalosti padova kod bolesnika sa PB u reprezentativnoj kohorti.
- 2.4. Procena rizika za pad kod osoba sa PB na osnovu kumulativne incidencije.
- 2.5. Identifikacija faktora rizika (spoljašnjih i unutrašnjih) za padove kod osoba sa PB.
- 2.6. Procena ishoda padova i faktora povezanih sa ishodom sa posebnim osvrtom na kvalitet života.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu hibridne studije, koja predstavlja kombinaciju kohortne, transverzalne i ugnježđene (engl. *nested*) studije slučajeva i kontrola. Ovaj metod je omogućio praćenje pacijenata u vremenu, presek stanja posle utvrđenih vremenskih intervala kao i procenu faktora rizika.

3.2. Mesto i period istraživanja

Studija je sprovedena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) u Beogradu, u periodu 2011-2013. godine

3.3. Selekcija ispitanika

Istraživanje je obuhvatilo 300 bolesnika koji se leče i prate na Klinici za neurologiju KCS. Veličina uzorka je izračunata uzimajući u obzir prevalenciju padova koja kod osoba sa PB, prema literaturnim podacima, iznosi bar 30%, kao i podatak o broju prvih i kontrolnih pregleda osoba sa PB u ambulantama Odeljenja za poremećaje pokreta Klinike tokom prethodne godine. Izračunata veličina uzorka: učestalost padova=30%, alfa greška=5% i snaga studije=80%, uzorak=471 ispitanik.

3.3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

Kriterijumi za uključivanje u inicijalnu studiju su bili: dijagnoza PB prema *the British Brain Bank criteria* (254), Mini Mental Test skor ≥ 24 , mogućnost samostalnog hoda u dužini od 10 m, mogućnost stajanja tokom 90 sekundi i pismena saglasnost bolesnika.

Kriterijumi za uključivanje u kohortu (koja se prati): odsustvo padova u proteklih 6 meseci

Kriterijumi za uključivanje u *nested case-control*: a) studijska grupa: bolesnici sa PB koji su imali padove tokom perioda praćenja; b) kontrolna grupa: bolesnici sa PB koji nisu imali padove tokom perioda praćenja

3.3.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije

Kriterijumi za isključivanje iz inicijalne studije su bili: prisustvo drugih neuroloških, psihijatrijskih, oftalmoloških, vestibularnih, auditivnih i ortopedskih poremećaja.

3.4. Instrumenti merenja

3.4.1. Upitnici

3.4.1.1. Opšti upitnik

Opšti upitnik se sastojao iz četiri dela. Prvi deo je sadržao pitanja u vezi sa osnovnim demografskim karakteristikama obolelih kao što su: pol, uzrast, stepen obrazovanja, zanimanje, zaposlenost, bračni status, mesto stanovanja i mesečni prihodi po domaćinstvu. Drugi deo se odnosio na pušačke navike i konzumiranje alkohola, a treći na podatke o drugim hroničnim bolestima. Četvrti deo se odnosio na vrstu i količinu lekova koje bolesnik pije, a da ne uključuje lekove za PB.

3.4.1.2. Upitnik o Parkinsonovoj bolesti

Upitnik o PB je obuhvatio pitanja o uzrastu u kome je bolest počela, trajanju bolesti, vrsti i dozi lekova koje pacijent koristi u terapiji PB. Podaci o drugim relevantnim karakteristikama PB („on”/„off” faza, diskinezije, tremor, poremećena posturalnost, freezing, poremećaj ravnoteže, redukovana snaga ekstenzora kolena, halucinacije, poremećaji spavanja - živi snovi, noćne more) su preuzeti iz skale za procenu funkcionisanja u PB (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS*) (255).

3.4.1.3. Upitnik o padovima

Ovaj upitnik se odnosio na vreme i mesto pada, okolnosti pod kojima se pad desio, vrstu osvetljenja i vrstu obuće tokom pada, kao i pitanja u vezi sa mogućom lekarskom intervencijom kao posledicom pada. Upitnik je napravljen na osnovu dostupne literature (256, 257).

3.4.1.4. Upitnik za procenu rizika od pada Tinettijeve (engl. *Falls Efficacy Scale -FES*)

Upitnik za procenu rizika od pada po Tinettijevoj (258) se sastoji od 10 pitanja u vezi sa izvršavanjem sledećih dnevnih radnji: kupanje/tuširanje, dosezanje kuhinjskih elemenata, hod po kući, spremanje obroka koji ne uključuje nošenje teških ili vrućih predmeta, leganje/ustajanje iz kreveta, otvaranje vrata na zvono/javljanje na telefon, sedanje i ustajanje sa stolice, oblačenje i svlačenje odeće, održavanje lične higijene, sedanje i ustajanje sa toaleta.

Odgovor na svako pitanje se kvantifikuje ocenom na skali od 1 do 10, pri čemu ocena 1 označava da pacijent može da izvrši radnju bez teškoća, dok ocena 10 podrazumeva da pacijent ne može uopšte samostalno da izvrši radnju. Skorovanje se vršilo prostim zbrajanjem ocena za svako pojedinačno pitanje, tako da minimalan ukupan FES skor iznosi 10, a maksimalan 100. Skor veći od 70 označava da pacijent ima strah od pada.

3.4.1.5. Upitnik za samoprocenu onesposobljenosti (engl. *Self Assessment Disability Scale -SADS*)

Upitnik za samoprocenu onesposobljenosti (259) se sastoji od 25 pitanja za ocenjivanje svakodnevnog funkcionisanja. Pitanja su se odnosila na ustajanje iz kreveta, ustajanje iz fotelje, hod po kući, izlazak do prodavnice, korišćenje gradskog prevoza, penjanje i silaženje niz stepenice, umivanje i pranje ruku, ulaženje i izlaženje iz kade, oblačenje i svlačenje odeće, pranje zuba, otvaranje konzerve bez pomoći električnog otvarača, sipanje mleka iz flaše/tetrapaka, spremanje čaja/kafe, držanje šolje i tacne, pranje i brisanje sudova, korišćenje noža i viljuške tokom obeda, hvatanje predmeta na podu, uključivanje i isključivanje utikača iz struje, okretanje/ukucavanje broja telefona, držanje i čitanje novina, pisanje pisma i okretanje na drugu stranu u krevetu.

Odgovor na svako pitanje je kvantifikovan skalom sa ocenama od 1 do 5, pri čemu ocena 1 označava da pacijent može da obavi radnju samostalno u celosti; ocena 2 podrazumeva da ispitanik može da obavi radnju samostalno ali mora da se napregne; ocena 3 označava da pacijent mora veoma da se napregne da bi radnju uradio

samostalno ili mora neko drugi da mu pomogne; ocena 4 označava da pacijent može da obavi radnju samo ukoliko mu neko drugi pomaže, a ocena 5 znači da pacijent ne može uopšte da obavi radnju, ni uz pomoć drugog lica. Skorovanje se vrši prostim zbrajanjem ocena za svako pojedinačno pitanje, tako da minimalan SADS skor iznosi 25, a maksimalan 125.

3.4.1.6. Novi upitnik za procenu motornih blokova (engl. *New freezing of gait questionnaire-NFOG*)

Skala za procenu motornih blokova (260) ima 9 pitanja podeljenih u 3 dela. Pacijentima se prethodno prikaže video snimak na kojem se jasno vidi šta se podrazumeva pod motronim blokom, kao i sat da bi se ocenila dužina trajanja ovih epizoda.

Prvi deo upitnika se odnosi na situaciju da li pacijenti imaju, odnosno nemaju motorne blokove i sastojao se iz jednog pitanja.

Drugi deo je sadržao 5 pitanja koja su se odnosila na težinu motornih blokova u smislu koliko često ima takve epizode, da li se dešavaju tokom okretanja, koliko najduže traje epizoda *freezing*-a, da li se on dešava kada pacijent započinje da hoda i koliko je najduže trajao *freezing* prilikom započinjanja hoda.

Treći deo upitnika je imao 3 pitanja koja se odnose na uticaj motornih blokova na svakodnevne aktivnosti (koliko *freezing* ometa pacijenta da hoda u toku dana, da li pacijent ima strah da će pasti kada doživi *freezing* i da li *freezing* utiče na pacijentove dnevne aktivnosti).

Kvantifikacija odgovora na pitanja se kretala od 0 za negativan odgovor na postavljeno pitanje do one ocene koja je maksimalna moguća na dato pitanje (maksimalna ocena 4), pri čemu nisu sva pitanja imala minimalnu ponuđenu ocenu 0 niti maksimalnu ponuđenu ocenu 4. Ukupan skor se dobija prostim zbirom ocena za svako pitanje. Minimalan NFOG skor je 0, a maksimalan 29.

3.4.1.7. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (engl. *Hamilton anxiety rating scale - HARS*)

Za procenu anksioznosti korišćena je Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (261), koja rangira stepen prisustva 14 simptoma i znakova: anksiozno raspoloženje, napetost, strahovi, nesanica, intelektualne teškoće, depresivno raspoloženje, mišićni, senzorni, kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, genitourinarni i neurovegetativni simptomi, kao i ocena ponašanja pacijenta tokom intervjua. Prisustvo svih ovih simptoma se ocenjuje od 0 (ne postoji) do 4 (izraženo) tako da ukupni skor HARS može imati vrednosti od 0 do 56, pri čemu se vrednosti iznad 17 označavaju kao patološke.

3.4.1.8. Hamiltonova skale za procenu depresivnosti (engl. *Hamilton depression rating scale - HDRS*)

Za procenu depresivnosti korišćena je Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (262) kojom se depresivni status procenjuje na osnovu prisustva i težine 21 simptoma i znaka: depresivno raspoloženje, osećenje krivice, suicid, rana insomnija, teškoće prosnivanja, kasna insomnija, rad i aktivnost, retardacija, agitacija, anksioznost, telesna anksioznost, telesni gastrointestinalni simptomi, opšti telesni simptomi, genitalni simptomi, hipohondrija, gubitak telesne težine, uvid u bolest, dnevna varijacija raspoloženja, depersonalizacija i derealizacija, paranoidnost i opsesivno-kompulzivna simptomatologija. Prisustvo navedenih simptoma se ocenjuje od 0 do 4 ili od 0 do 2 u zavisnosti od vrste simptoma, tako da HDRS može imati vrednosti od 0 do 64, pri čemu se vrednosti iznad 10 označavaju kao patološke.

3.4.1.9. Upitnik za merenje kvaliteta života SF-36 (engl. *Short Form 36 - SF 36*)

Kao instrument merenja kvaliteta života u ovom istraživanju korišćen je specifični upitnik SF-36 za koji je prethodno izvršena kulturološka adaptacija i validacija za naše govorno područje (263). Upitnik je podeljen na osam domena (fizičko funkcionisanje, onesposobljenost usled fizičkog funkcionisanja, bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, onesposobljenost usled emotivnog funkcionisanja, mentalno zdravlje), dve zbirne skale: fizički kompozitni skor i mentalni kompozitni skor

i ukupi skor.

Skorovanje rezultata upitnika SF-36 je vršeno Likertovom metodom linearne transformacije (264). Skorovi ostvareni na ovim skalama transformisali su se linearno u skalu sa vrednostima od 0 (najgore moguće zdravlje) do 100 (najbolje moguće zdravlje). Skorovi dobijeni na subskalama, kao i sumarni skorovi računali su se primenom odgovarajućih algoritama (265). Kvalitet života se prikazuje putem T skorova (srednja vrednost = 50, SD = 10) linearnom transformacijom kompozitnih skorova.

3.4.1.10. Dnevnik padova

Svaki bolesnik koji je negirao padove u periodu od 6 meseci pre testiranja je dobio dnevnik padova u tri primerka. Ovaj upitnik je na prvoj strani sadržao kontakt istraživača i definiciju pada. Svakom pacijentu je dato uputstvo da popuni odgovore na pitanja iz dnevnika padova, ukoliko doživi pad, najkasnije 72 časa nakon pada i da javi telefonom istraživaču ukoliko se dogodio pad, kako bi se evidentirao u glavnoj bazi podataka. Pacijenti su takođe obavešteni da će ih istraživač kontaktirati telefonom na svakih mesec dana u periodu od narednih godinu dana, da bi se pratila učestalost padova.

Prvi deo dnevnika se odnosio na vreme i mesto pada, zatim, okolnosti pod kojima se pad desio (podeljeni prema unutrašnjim faktorima koji uključuju gubitak svesti, moždani udar, epileptični napad i slabost donjih ekstremiteta i spoljašnjim faktorima koji su podrazumevali da se pacijent spotakao, okliznuo/proklizao ili dobio udarac sa strane); vrsta osvetljenja i obuće koju je pacijent imao u trenutku pada; vreme koje je proteklo od uzimanja poslednje terapije do pada i faza („on”/„off”) u kojoj se pacijent nalazio. Poslednji deo upitnika se odnosio na vrstu povrede, pomoć prilikom ustajanja, poziv za lekarsku pomoć, dužinu bolničkog lečenja i vrstu operacije kojoj je pacijent bio podvrgnut.

U dodatku dnevnika padova nalazio se i kraći upitnik u vezi sa situacijom u kojoj pacijent zamalo nije pao, ali je ipak uspeo da se održi na nogama. Pitanja su se odnosila na vreme i mesto date situacije, okolnosti pod kojim se desila i na koji način je

pacijent izbegao pad, vrsta osvetljenja i obuće kao i to da li pacijent koristi pomagala za hod, kao i specifične aktivnosti koje zbog straha od pada ne može da izvrši.

3.4.2. Testovi

3.4.2.1. Mini Mental Test (engl. *Mini Mental State Examination-MMSE*)

Za procenu kognitivnih funkcija je korišćen Mini Mental Skor (MMSE) (266). Ova skala sadrži 8 zadataka (orijentacija, upamćivanje, pažnja i računanje, odloženo pamćenje, govorni testovi, čitanje, pisanje i crtanje) od kojih svaki nosi određen broj bodova (minimalno 1, a maksimalno 5 u zavisnosti od broja podzadataka u okviru jednog zadatka). Skor može imati vrednosti od 0 do 30, pri čemu MMSE vrednost niža od 24 ukazuje na kognitivni deficit.

3.4.2.2. Skala za procenu funkcionisanja u Parkinsonovoj bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS*)

Ovaj test se koristi za praćenje toka i progresije PB. Sastoji se iz 4 dela. Prvi deo (UPDRS 1) čini 13 pitanja koja se odnose na tegobe u vezi sa pamćenjem, halucinacijama i psihozom, depresivnošću, anksioznošću, apatijom, problemima sa spavanjem, pospanošću u toku dana, bolom, urinarnim i gastrointestinalnim smetnjama, umorom i vrtoglavicom u uspravnom položaju.

Drugi deo (UPDRS 2) sačinjava 13 pitanja koja se odnose na pacijentovu ocenu sopstvenog govora, lučenja pljuvačke, žvakanja i gutanja, korišćenja pribora za ishranu, oblačenja i održavanja higijene, rukopisa, aktivnosti u slobodno vreme, okretanja u krevetu, tremora, hoda i ravnoteže i postojanje *freezing-a*.

Treći deo (UPDRS 3) predstavlja ocenu ispitivača na 33 zadate motorne radnje pacijenta ili njegovih pasivnih pokreta: govor, ekspresija lica, rigidnost vrata i udova, spajanje i odvajanje palca i kažiprsta, skupljanje prstiju šake u pesnicu i njihovo širenje, pokrete supinacije i pronacije, tapkanje stopala obe noge bez odvajanje pete od podloge i odizanje čitave noge pri čemu je koleno u fleksiji, hod, *freezing* prilikom hoda, posturalna stabilnost tako što ispitivač pacijenta povuče za ramena, držanje tela,

celokupnu spontanost pokreta, posturalni i kinetički tremor na obe ruke, amplituda tremora u miru na udovima i vilici i konstantnost tremora tokom testiranja kada su različiti delovi tela u miru.

Četvrti deo (UPDRS 4) ove skale sadrži 6 pitanja koja se odnose na motorne komplikacije PB: dužina vremena u toku dana kada se javljaju diskinezije i stepen do kojeg one utiču na dnevne aktivnosti pacijenta, vreme u toku dana kada terapija ne deluje („off” periodi) i stepen do kojeg ove motorne fluktuacije utiču na aktivnost pacijenta, kao i u kojoj meri pacijent može da predvidi kada će se one javiti u toku dana. Poslednje pitanje se odnosi na pojavu bolnih distonija.

Svako pitanje ili zadatak se skoruje od 0 do 4, pri čemu 0 označava odsustvo navedene tegobe odnosno poremećaja pokreta, dok 4 označava stalno prisustvo navedene tegobe odnosno poremećaja pokreta visokog stepena. Skorovi odgovora na pojedinačna pitanja se sabiraju, s tim da se skorovanje najpre vrši za sva četiri dela pojedinačno, a zatim se ova četiri podskora sabere u jedan ukupni UPDRS skor. Skorovi UPDRS 1 i UPDRS 2 imaju opseg od 0 do 52. Skor UPDRS 3 ima opseg od 0 do 132, dok skor UPDRS 4 ima opseg od 0 do 64. Opseg ukupnog UPDRS skora je od 0 do 248.

3.4.2.3. Skala po Henovoj i Jaru (engl. *Hoehn and Yahr scale - HY*)

Skala po Henovoj i Jaru se koristi u cilju kvantifikacije progresije simptoma PB (267). Stadijumi su podeljeni od 1 do 5, pri čemu su naknadno dodati i polustepeni da bi se detaljnije opisali stepeni poremećaja pokreta.

Stadijum 1 označava zahvaćenost samo jedne strane tela, dok 1,5 podrazumeva pored ovoga i zahvaćenost aksijalne muskulature. Stadijum 2 označava prisustvo motornih fenomena na obe strane tela, dok 2,5 uključuje i blagu posturalnu nestabilnost. Stadijum 3 se odnosi na umereni stepen motornih simptoma i određeni stepen posturalne nestabilnosti dok je pacijent nezavisan u obavljanju aktivnosti. Stadijum 4 označava teži stepen onesposobljenosti, ali je pacijent i dalje u stanju da hoda ili stoji bez pomoći drugog lica. Stadijum 5 označava vezanost pacijenta za kolica ili postelju.

3.5. Praćenje ispitanika

Nakon testiranja, ispitanici koji nisu padali u prethodnih 6 meseci su bili praćeni godinu dana. Kontakt se ostvarivao na svakih mesec dana telefonskim putem. U centralnoj bazi podataka je beleženo stanje za svakog pacijenta prilikom svakog telefonskog kontakta (pao odnosno nije pao).

Telefonom je vođen strukturirani intervju, pri čemu je svaki pacijent ispitivan da li je prethodnog meseca doživeo pad ili situaciju da zamalo padne ali se održi na nogama. Ukoliko je pacijent prijavio pad, karakteristike pada iz dnevnika padova su beležene u bazu podataka. Takođe, u slučaju da je ispitanik naveo da se našao u situaciji da je zamalo pao, karakteristike tih okolnosti prema upitniku iz dnevnika padova su beležene u bazu podataka.

Svi ispitanici su prilikom inicijalnog testiranja dobili dnevnik padova sa uputstvom da ga popune najkasnije 72 časa nakon pada, i preporuku da se istovremeno javljaju telefonom, kako bi se pad i njegove karakteristike pribeležile u glavnoj bazi podataka.

3.6. Prevod upitnika i kulturološka adaptacija

Nakon dobijanja odobrenja za korišćenje upitnika od strane njihovih autora, upitnik za procenu rizika od pada i upitnik za samoprocenu pokretljivosti su prevedene prema međunarodno priznatoj metodologiji za kulturološku adaptaciju upitnika (268) u cilju konstruisanja verzije upitnika koja je jezički i konceptualno najpribližnija originalnom upitniku. Dva prevodioca su nezavisno jedan od drugog preveli originalni upitnik sa engleskog na srpski jezik (engl. *forward translation*). Jedan od prevodilaca je profesionalno bio vezan za medicinsku struku, dok drugi nije. Naknadni prevod sa srpskog na engleski jezik (engl. *backward translation*) je finalizovao treći prevodilac koji nije bio iz medicinske struke i koji prethodno nije bio upoznat sa originalnom engleskom verzijom upitnika.

Prilikom pripreme upitnika, primećeno je da većina pacijenata muškog pola koji su bili u braku ili vanbračnoj zajednici nije odgovarala na pitanje broj 18 upitnika za samoprocenu onesposobljenosti koja se odnosila na aktivnost pranja i brisanja posuđa

navodeći da to „nije njihova dužnost u domaćinstvu”. Iz toga razloga, u cilju ocenjivanja obavljanja slične aktivnosti, predloženo je da u tim slučajevima zamena bude ocena „kako pacijent ručno pere i briše kola”. Tako je ovo bila alternativna aktivnost ukoliko bi pacijent muškog pola negirao da pere i briše posuđe.

Takođe, oko 20% ispitanika muškog pola je na pitanje broj 16 iz istog upitnika, koje se odnosilo na „kuvanje kafe ili čaja” negiralo da ovu aktivnost obavljaju oni, već njihovi ukućani. Zbog toga je alternativna aktivnost u ovom slučaju bila „rukovanje predmetima male ili srednje veličine”. Uzimajući u obzir da pitanja u nastavku upitnika podrazumevaju upotrebu specifičnih predmeta manje ili srednje veličine, predloženo je da za pitanje broj 16 bude uključeno rukovanje predmetima poput šahovskih figura, karata za igranje, obrtanje šrafcižera i zakucavanje eksera.

Na kraju, detaljna analiza pitanja broj 14 iz istog upitnika (ocena otvaranja konzerve) je ukazala na to da na domaćem tržištu postoje dve vrste konzervi: one kojima se cela površina otvara nakon povlačenja ručice i one kojima je potreban otvarač. Ocena otvaranja konzervi je u ovom slučaju uključila samo konzerve kojima je potreban ručni otvarač (bez baterija ili struje).

U cilju evaluacije reproducibilnosti upitnika, pacijenti su retestirani nakon mesec dana od inicijalnog testiranja sa oba upitnika.

3.7. Statistička analiza

Statistička analiza prikupljenih podataka obuhvatila je metode deskriptivne statistike, χ^2 test, Man-Vitnijev U test (test sume rangova), analizu varijanse (ANOVA), korelaciju (Pirsonov i Spirmanov test korelacije) i logističku regresionu analizu.

U kohortnoj studiji rizik od pada izračunavan je preko gustine incidencije (engl. *incidence density - ID*). Ovo izračunavanje se vrši tako što se broj novih događaja (padova) u definisanom vremenu od godinu dana podeli zbirom vremenskih perioda tokom kojih je svaki pacijent praćen. Zbir individualnih vremenskih perioda predstavlja imenilac stope i naziva se zbir osoba-vremena praćenja.

Kao mera efekta u *nested case-control* studiji korišćen je unakrsni odnos (engl. *odds ratio - OR*). Značajnost razlike u učestalosti prisustva neke varijable, odnosno

njenog nivoa, u studijskoj i kontrolnoj grupi, procenjivan je univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom, na osnovu veličine i značajnosti relativnog rizika. Za svaki OR se računao 95% interval poverenja po metodi Miettinen-a (269). Značajne varijable u univarijantnim analizama uključene su u multivarijantne logističke regresione modele, s ciljem procene njihovog pojedinačnog doprinosa ukupnom riziku od pada.

Za ocenu interne konzistencije upitnika za procenu rizika od pada i upitnika za samoprocenu onesposobljenosti na srpskom jeziku korišćen je Kronbahov koeficijent alfa (270), čije se vrednosti kreću od 0 do 1. Vrednosti alfa koeficijenta viša od 0,90 označavaju visoku pouzdanost upitnika.

Reproducibilnost upitnika je procenjivana na osnovu Spirman-Braunovog (engl. *Spearman-Brown coefficient*) (271) i Kendalovog koeficijenta pouzdanosti (engl. *Kendall's concordance coefficient*).

U cilju analize postojanja eventualnih domena upitnika, odnosno njegove konstruktivne validnosti, korišćena je faktorska analiza sa varimaks rotacijom (engl. *principal component analysis with varimax rotation*). Broj faktora se određuje na osnovu vrednosti *eigenvalue* veće od 1,0.

Za procenu kliničke validnosti upitnika primenjena je korelacija skorova svih skala sa demografskim (uzrast, uzrast na početku bolesti) i kliničkim karakteristikama (dužina bolesti, broj lekova, FES, SADS, HY, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, UPDRS, NFOG, prisustvo padova u prethodnih 6 meseci, HDRS, HARS).

ROC (engl. *receiver operating characteristic - ROC*) kriva je korišćena u cilju izračunavanja senzitivnosti i specifičnosti upitnika za samoprocenu onesposobljenosti (SADS). Granična (engl. *cut-off*) vrednost na skali je određena principom maksimalne senzitivnosti i specifičnosti skale. Tako da je za ovu vrednost uzeta tačka koja je najbliža vrednosti 1,0 na ordinati na kojoj je prikazana senzitivnost testa. Granične vrednosti su se odnosile na sposobnost upitnika da na osnovu SADS skora grupiše pacijente koji su doživeli pad i one koji nisu pali.

4. REZULTATI

U studiju je uključeno 300 bolesnika sa PB koji su se u periodu od 15.08.2011. do 15.12.2012. godine javili na redovni kontrolni pregled u ambulantama Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Prilikom testiranja pacijenti su razvrstani u dve grupe na osnovu toga da li su u prethodnih 6 meseci doživeli pad.

Tabela 1. Pol, uzrast, bračno stanje, školska sprema, zaposlenost, mesečni prihod, mesto stanovanja i broj ukućana bolesnika kod osoba sa PB

Varijabla	Grupa 1 (N=180)	Grupa 2 (N=120)	Vrednost testa	p
Pol				
- muški	105	80	$\chi^2=2,115$	0,182
- ženski	75	40		
Uzrast (godine)*	62,4±9,6	59,9±10,1	Z=-2,251	0,024
Bračno stanje				
- neoženjen/neudata	9	8	$\chi^2=2,616$	0,455
- oženjen/udata	143	95		
- razveden/a	5	6		
- udovac/udovica	23	10		
Školska sprema				
- osnovna	41	18	$\chi^2=3,077$	0,214
- srednja	80	55		
- viša i visoka	59	47		
Zaposlenost				
- da	23	28	$\chi^2=5,720$	0,057
- ne	13	7		
- penzioner	144	85		
Mesečni prihod po domaćinstvu (din)*	75.700 ± 37.350	63.700±33.550	Z=-2,906	0,004
Mesto stanovanja				
- kuća	104	68	$\chi^2=0,363$	0,849
- stan	76	52		
Broj ukućana*	2,1±1,6	2,2±1,5	Z=-0,808	0,419

*prosečne vrednosti±standardna devijacija (SD)

χ^2 - vrednost neparametarskog testa (Hi-kvadrat) za procenu značajnosti razlike; Z - vrednost neparametarskog testa (Man-Vitnjevog U testa) za procenu značajnosti razlike

Grupa 1-pacijenti koji su doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja; Grupa 2-pacijenti koji nisu pali u pomenutom periodu

Grupu 1 (180 pacijenata) su činili bolesnici koji su doživeli pad, dok su Grupu 2 (120 pacijenata) činili oni koji nisu doživeli pad. Dakle, prevalencija padova među bolesnicima sa PB je bila 60% ($180/300 \times 100 = 60\%$), pri čemu je prevalencija padova kod pacijenata muškog pola bila 56,8% ($105/180 \times 100 = 56,8\%$), a kod ženskog 65,2% ($75/115 \times 100 = 65,2\%$). Osnovne demografske karakteristike pacijenata su prikazane na tabeli 1.

Od ukupno 300 bolesnika sa PB, 185 (61,7%) su bili muškarci, a 115 (38,3%) žene. Odnos polova je bio 1,6:1.

Prosečan uzrast ispitanika u trenutku izvođenja studije je bio 61,4 godine, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 22, a najstariji 83 godine. Uočeno je da su pacijenti koji su doživeli pad u prethodnih 6 meseci visoko statistički značajno stariji u odnosu na one koji nisu padali (tabela 1).

Analiziranjem bračnog statusa uočeno je da je najveći procenat bolesnika (79,3%) živeo u bračnoj zajednici.

U pogledu stepena obrazovanja, najviše pacijenata (45%) je imalo srednju školsku spremu, pri čemu se broj godina školovanja kretao od 4 do 18 godina. Većina naših bolesnika (76,3%) su bili penzioneri, s tim što je proporcija penzionera u grupi 1 bila 80%, a u grupi 2 bila 70,2%.

Prosečan mesečni prihod po domaćinstvu je bio 68.500 dinara (najmanji je bio 13.000, dok je najveći 200.000 dinara). Takođe, primećeno je da pacijenti koji nisu padali imaju visoko statistički značajno veće prihode po domaćinstvu nego oni koji su padali (tabela 1).

Nešto više od polovine ispitanika živi u kući (57,3%) i to sa u proseku 2,2 ukućana.

Na tabeli 2 prikazane su navike bolesnika sa PB. U našem uzorku ispitanika, više od polovine (55,0%) su nepušači, trećina (32,3%) su bivši pušači, dok su ostali (12,7%) pušači (tabela 2). Nije primećena statistički značajna razlika u odnosu na pušački status između pacijenata koji su doživeli pad i onih koji nisu (tabela 2).

Većina ispitanika (71,7%) nije konzumirala alkohol. Oni koji konzumiraju alkohol naveli su da piju rakiju (33%), pivo (29%), vino (25,6%), ali i vinjak, viski i likere (12,6%). Nije utvrđena značajna razlika u konzumiranju alkohola između grupe 1

i grupe 2 (tabela 2). Takođe, većina ispitanika (71,7%) se nije bavila sportom pre početka bolesti. Uočeno je da visoko statistički značajno više onih koji se nisu bavili sportom u obe ispitivane grupe (tabela 2). Najveći udeo bolesnika (92,0%) u momentu testiranja nije upražnjavao ni jedan vid rekreacije, međutim, nije bilo razlike u bavljenju rekreacijom između dve ispitivane grupe (tabela 2).

Tabela 2. Navike ispitanika sa PB

Varijabla	Grupa 1 (N=180)	Grupa 2 (N=120)	Vrednost testa	p
Pušački status				
- pušač	18	18	$\chi^2=1,85$	0,396
- nepušač	102	63		
- bivši pušač	60	37		
Konzumacija alkohola				
- da	49	36	$\chi^2=0,274$	0,604
- ne	131	84		
Ranije bavljenje sportom				
- da	35	47	$\chi^2=15,241$	0,001
- ne	145	70		
Sadašnje bavljenje rekreacijom				
- da	15	9	$\chi^2=0,068$	0,832
- ne	165	111		

Naši ispitanici u proseku boluju od jedne hronične bolesti pored PB, pri čemu se broj pratećih hroničnih stanja kretao od 0 do 4. Najčešće hronične bolesti među našim ispitanicima su bile hipertenzija (45%), ishemijska bolest srca (15%) i hiperplazija prostate (10%). Usled ovoga, bolesnici svakodnevno uzimaju prosečno 1 lek na recept (tabela 3). Maksimalan broj lekova koje naši ispitanici uzimaju za prateće bolesti, pored terapije za PB, je bio 7.

Tabela 3. Broj hroničnih bolesti i lekova koji ne uključuju terapiju PB

Varijabla	Grupa 1 (N=180)	Grupa 2 (N=120)	Vrednost testa	p
Broj hroničnih* bolesti	0,9±1,1	0,8±0,9	Z=-0,148	0,882
Broj lekova*	1,1±1,6	1,2±1,6	Z=-0,290	0,772

*prosečne vrednosti±SD

Tabela 4. Kliničke karakteristike ispitanika

Varijabla	Grupa 1 (N=180)	Grupa 2 (N=120)	Vrednost testa	p
Uzrast na početku bolesti (godine)*	54,0±10,0	54,1±12,0	Z=-0,326	0,745
Dužina bolesti*	8,3±5,6	5,9±7,6	Z=-4,312	0,001
Broj lekova za PB*	2,9±1,2	2,5±1,2	Z=-3,146	0,002
MMSE*	28,5±1,3	28,8±1,2	Z=-2,598	0,009
UPDRS 1*	11,4±6,0	8,0±5,4	Z=-3,761	0,001
UPDRS 2*	17,7±8,4	13,6±7,3	Z=-4,268	0,001
UPDRS 3*	44,4±15,6	37,4±15,4	Z=-3,297	0,001
UPDRS 4*	4,1±4,1	2,5±3,2	Z=-4,008	0,001
Ukupan UPDRS*	77,0±29,0	55,9±23,2	Z=-6,215	0,001
HY*	2,4±0,5	2,1±0,5	Z=-4,823	0,001
FES*	47,6±21,0	34,7±19,6	Z=-5,506	0,001
SADS*	60,7±22,2	45,8±20,0	Z=-6,252	0,001
Prisustvo <i>freezing</i> -a (%)				
- da	76 (42,2)	34 (28,4)	$\chi^2=5,981$	0,015
- ne	104 (57,8)	86 (71,6)		
NFOG prilikom <i>freezing</i> -a*	18,3±6,4	17,3±5,9	Z=-0,926	0,354
HDRS*	12,7±7,7	10,7±7,3	Z=-3,643	0,001
HARS*	7,2±6,6	6,0±5,9	Z=-2,140	0,032

*prosečne vrednosti±SD; MMSE-Mini mental status; UPDRS-skala za procenu funkcionisanja u PB; HY-stadijum PB po Henovoj i Jaru; FES-skor za procenu rizika od pada; SADS-skor za samoprocenu onesposobljenosti; NFOG-skor za procenu težine *freezing*-a; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

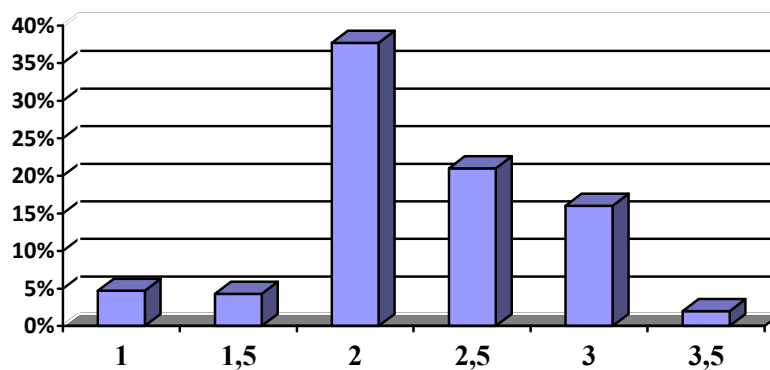
Na tabeli 4 su prikazane kliničke karakteristike pacijenata sa PB. Prosečan uzrast na početku bolesti među našim ispitanicima je bio 54 godine, pri čemu je najmlađi zabeležen uzrast početka PB bio 22, a najstariji 81 godina. Medijana dužine bolesti je bila 6 godina, dok se opseg kretao od 0 do 30 godina. Medijana broja lekova koje naši pacijenti uzimaju u terapiji PB je 3, međutim broj lekova koji su pacijenti uzimali je varirao u opsegu od 0 do 6 lekova.

Srednji MMSE skor je bio $28,5 \pm 1,3$. Svi ispitanici su imali skor veći ili jednak 24, što ukazuje na to da ni jedan oboleli nije imao nikakvih značajnih premećaja kognitivnog statusa u trenutku ispitivanja.

Srednji UPDRS 3 skor (skor motornih funkcija) je iznosio $67,5 \pm 29,4$, a kretao se od 15, kao minimalne do 154 kao maksimalne vrednosti.

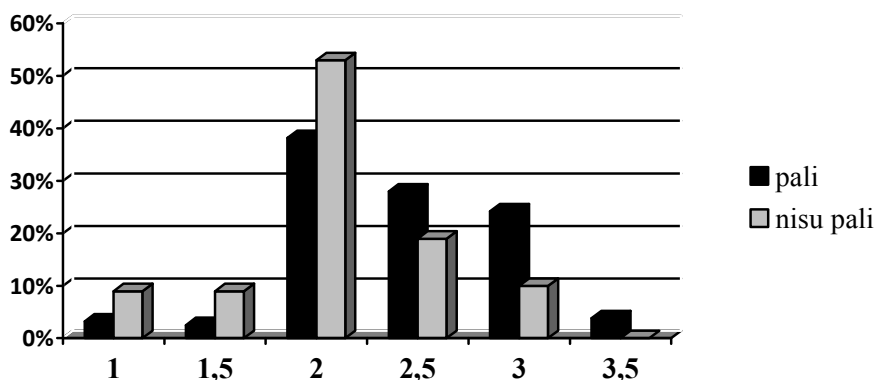
Medijana HY stadijuma je iznosila 2, što ukazuje na prisustvo motornih fenomena PB na obe strane tela. Najmanja proporcija pacijenata je imala stadijum HY 3,5. Na grafikonu 1 prikazana je distribucija obolelih u odnosu na HY stadijum prilikom testiranja.

Grafikon 1. Distribucija svih bolesnika u odnosu na HY stadijum prilikom testiranja (N=300)



Na grafikonu 2 je prikazana distribucija pacijenata prema HY stadijumu u odnosu na postojanje pada u prethodnih 6 meseci pre testiranja. U grupi koja je padala, najviše je bilo bolesnika u stadijumu HY 2, dok je najmanje bilo u HY 1,5. Takođe, u grupi pacijenata koji nisu padali najviše je bilo obolelih u stadijumu HY 2, dok ih je najmanje bilo u HY 1 i HY 1,5 stadijumu. U ovoj grupi pacijenata nije bio bolesnika u stadijumu HY 3,5.

Grafikon 2. Distribucija pacijenata sa PB prema HY stadijumu i istoriji pada



Prosečan FES skor je iznosio $42 \pm 21,5$. Kretao se od najniže vrednosti 10, do najviše vrednosti 97. Samo 11,3% pacijenata je imalo FES skor veći ili jednak 70, koji ukazuje na postojanje straha od pada.

Skor za samoprocenu pokretljivosti (SADS) je u proseku iznosio $55 \pm 22,5$, dok mu je minimum bio 25, a maksimum 111.

Postojanje privremenog motornog bloka tokom hoda tj. *freezing* je navelo 36,7% ispitanika, dok je 63,3% negiralo ovaj simptom. Među pacijentima koji imaju *freezing*, prosečan skor za *freezing* (NFOG) je iznosio $19 \pm 9,4$, a kretao se od minimalne vrednosti 4 do maksimalne vrednosti 28.

Prosečna vrednost HDRS skora u momentu testiranja je iznosila $10 \pm 7,8$, pri čemu je minimalna vrednost bila 1, a maksimalna 60. Ukupno 146 pacijenata (48,7%) je imalo HDRS skor viši od 10, odnosno ispunjavalo je kriterijum za depresivnost prema HDRS. Od pacijenata koji su imali HDRS skor viši od 10, 100 (68,5%) je doživelo pad u prethodnih 6 meseci, dok 46 (31,5%) nije palo.

Srednja vrednost HARS skora iznosila je $5 \pm 6,1$, pri čemu je najmanja vrednost ovog skora bila 1, a najveća 35. Ukupno 21 pacijent (7,0%) je imalo HARS skor viši od 17, odnosno ispunjavalo je kriterijum za anksioznost prema HARS. Od njih, 15 (71,4%) ispitanika je palo, dok ostalih 6 (28,4%) nije doživelo pad u prethodnih 6 meseci.

Svi posmatrani klinički parametri, osim uzrasta na početku bolesti i NFOG skora, su bili visoko statistički značajno viši kod bolesnika koji su naveli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja (tabela 4).

Tabela 5. Učestalost korišćenja lekova u terapiji PB

Vrsta leka	Grupa 1 * (N=180)	Grupa 2 * (N=120)	Obe grupe * (N=300)
Levodopa+benzerazid (Madopar®)	90,0	85,0	88,0
Amantadin sulfat (PK Merz®)	38,3	33,3	34,7
Pramipeksol (Mirapexin®)	33,3	29,2	33,3
Ropinirol sa produženim oslobađanjem (ReQuip MODUTAB®)	20,6	24,2	22,0
Klozapin (Leponex®)	18,3	6,7	13,7
Klonazepam (Rivotril®)	10,6	10,8	10,7
Entakapon (Comtan®)	8,3	4,2	6,7
Fluoksetin (Flunirin®)	5,6	5,0	5,3
Levodopa+benzerazid sa produženim oslobađanjem (Madopar HBS®)	6,1	3,3	5,0
Sertalin (Zoloft®)	5,6	4,2	5,0
Alprazolam (Ksalol®, Xanax®)	7,2	4,2	6,0
Ropinirol (ReQuip®)	5,0	7,5	6,0
Lorazepam (Lorazepam®)	5,0	4,2	4,7
Biperiden (Mendilex®)	6,1	1,7	4,3
Bromazepam (Bromazepam®)	5,0	2,5	4,0
Bromokriptin (Bromokriptin®)	2,2	3,3	2,7
Paroksetin (Seroxat®)	1,7	4,2	2,7
Rivastigmin (Exelon®)	0,6	0,8	0,7
Domperidon (Gastroperidon®)	0,6	0	0,3
Rasagilin (Azilect®)	0,6	0	0,3

* brojevi u tabeli označavaju procenete

U terapiji PB se najviše koristila kombinacija levodope i benzerazida (88,0%), a ostali najučestaliji lekovi za PB u upotrebi su bili amantadin (34,7%) i dopaminski

agonisti pramipeksol (33,3%) i ropinirol sa produženim oslobađanjem (22,0%) (tabela 5).

Pored ovih lekova, ispitanici su koristili i sledeće lekove za PB: entakapon (6,7%), levodopa i benzerazid sa produženim oslobađanjem (5,0%), ropinirol (6,0%), biperiden (4,3%), bromokriptin (2,7%) dok se najređe navodio rasagilin (0,3%) (tabela 5).

Sem lekova specifičnih za PB, bolesnici su koristili klozapin (13,7%), sedative (klonazepam-10,7%, alprazolam-6,0%, lorazepam-4,7%, bromazepam-4,0%), antidepresive (fluoksetin-5,3%, sertalin-5,0%, i paroksetin-2,7%), dok je najređe korišćen prokinetik domperidon (0,3%) (tabela 5).

Analiziranjem pojedinačnih grupa, primećeno je da je distribucija podjednaka u obe grupe za 4 najučestalija leka u terapiji PB, pri čemu je nešto veća proporcija upotrebe levodope u Grupi 1 (90,0% u odnosu na 85,0%). Međutim, u grupi pacijenata koji nisu doživeli pad najučestaliji lekovi u upotrebi posle ovih su sedativ (klonazepam) i dopaminski agonist (ropinirol), pa tek onda atipični antipsihotik (klozapin). Za razliku od njih, kod pacijenata koji su doživeli pad tokom 6 meseci pre testiranja, posle parkinsonika najviše je korišćen klozapin.

Tabela 6. Distribucija pacijenata prema učestalosti lekova u terapiji PB

Broj lekova	Grupa 1 * (N=180)	Grupa 2* (N=120)	Obe grupe * (N=300)
0	5,0	5,0	5,0
1	10,0	24,2	15,7
2	27,3	26,6	27,0
3	30,0	24,2	27,6
4	17,2	15,8	16,7
5	8,3	4,2	6,7
6	2,2	0	1,3

* brojevi u tabeli označavaju procenete

Od ukupno 300 ispitanika, 15 (5,0%) nije koristilo ni jedan lek za PB (tabela 6). Podjednaka proporcija pacijenata nije koristila ni jedan lek u obe ispitivane grupe.

Većina ispitanika je u terapiji koristila od 1 do 6 lekova. Primećeno je da je najviša procentualna zastupljenost onih koji su uzimali 3 leka. Među pacijentima koji nisu padali nije bilo ni jednog ispitanika koji uzima 6 lekova (tabela 6).

Tabela 7. Distribucija učestalosti uzimanja lekova za PB kod pacijenata koji ne uzimaju levodopu

Broj lekova	Grupa 1 (N=180)		Grupa 2 (N=120)		Obe grupe (N=300)	
	broj	%	broj	%	broj	%
1	4	19,0	11	52,4	15	71,4
2	4	19,0	1	4,8	5	23,8
3	1	4,8	0	0	1	4,8
Ukupno	9	42,8	12	57,1	21	100

Od 185 bolesnika koji su uzimali terapiju za PB, 21 (11,3%) nije uzimao levodopu. Među ovim pacijentima su korišćeni sledeći lekovi za PB: pramipeksol (52,4%), ropinirol sa produženim oslobađanjem (28,6%), po 2 pacijenta (9,5%) su koristili amantadin, ropinirol i klonazepam. Samo jedan pacijent (4,8%) je koristio biperiden.

Na tabeli 7 se nalazi distribucija učestalosti uzimanja lekova za PB kod pacijenata koji ne uzimaju levodopu. Najviše pacijenata (71,4%) uzima samo jedan lek. Nešto više od polovine (57,1%) pacijenata koji ne uzimaju levodopu nije doživelo pad u periodu od 6 meseci pre testiranja. U ovoj grupi nije bilo ni jednog pacijenta koji uzima više od 2 leka.

Na tabeli 8 su prikazani skorovi kvaliteta života prilikom inicijalnog testiranja bolesnika dobijeni analizom svih domena upitnika SF-36.

Tabela 8. Skorovi kvaliteta života SF-36 kod ispitanika sa PB

Domeni SF-36	Obe grupe zajedno	Grupa 1 (N=180)*	Grupa 2 (N=120)*	p
Fizičko zdravlje (PH)	54,0± 32,4	45,2± 31,8	67,1±28,9	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	37,9±38,0	29,0±34,1	51,2±39,6	0,001
Bol (BP)	67,9±31,9	63,9±32,8	74,0±29,6	0,008
Opšte zdravlje (GH)	39,8±18,9	37,3±17,9	43,6±19,8	0,004
Vitalnost (VT)	44,7±17,1	41,3±16,1	49,9±17,4	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	64,0±32,6	57,7±32,7	73,5±30,1	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	67,2±40,6	64,6±42,1	71,1±38,1	0,177
Mentalno zdravlje (MH)	63,4±16,2	61,1±16,1	66,9±15,9	0,003
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	49,9±23,0	43,8±21,8	59,0±21,9	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	59,8±20,4	56,2±20,2	65,3±19,5	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	54,9±19,8	50,0±19,0	62,1±18,9	0,001

*prosečne vrednosti±SD

U grupi bolesnika koji nisu doživeli pad tokom 6 meseci pre testiranja najviše vrednosti skorova su dobijene za domene bola (74,0±29,6) i socijalnog funkcionisanja (73,5±30,1). Međutim, u grupi bolesnika koji su doživeli pad tokom 6 meseci pre testiranja najviše vrednosti skorova su zabeležene u domenu onesposobljenosti zbog emocionalnih problema (64,6±42,1) i bola (63,9±32,8). Ovi domeni su bili najviše ocenjeni i u obe grupe zajedno (tabela 8). Stoga su pomenuti aspekti imali najmanji uticaj u narušavanju kvaliteta života obolelih od PB.

Nasuprot ovome, najniža vrednost primećena je u domenu opšteg zdravlja (37,3±17,9) u grupi pacijenata koji nisu padali, dok je među onima koji su padali najniže ocenjena bila onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (29,0±34,1). Svi bolesnici zajedno, nezavisno od istorije pada su takođe ocenili onesposobljenost zbog fizičkog

zdravlja kao najniže ($37,9 \pm 38,0$) (tabela 8). Ovaj aspekt je imao najveći doprinos u smanjenju kvaliteta života obolelih od PB.

U pogledu kompozitnih skorova, veće vrednosti su dobijene za mentalno u odnosu na fizičko zdravlje, što znači da je značajniji uticaj u narušavanju kvaliteta života imala fizička onesposobljenost u poređenju sa poremećajima mentalnog zdravlja (tabela 8).

Svi domeni kvaliteta života, osim onesposobljenost zbog emocionalnih problema, bili su statistički značajno viši kod pacijenata koji nisu doživeli pad u odnosu na one koji su padali u periodu od 6 meseci pre testiranja. Takođe, oba kompozitna i ukupni skor kvaliteta života su bili statistički značajno viši kod pacijenata koji nisu padali.

Validacija skale za procenu rizika od pada po Tinettijevoj (FES) je sprovedena na 201 pacijentu. Svi pacijenti su mogli da pročitaju i razumeju upitnik. Srednje vreme popunjavanja skale je bilo 1,5 minut (pri čemu je opseg vremena za popunjavanje među ispitanicima bio od 0,5 do 2,5 minuta). Dvadeset pacijenata (10%) je tražilo asistenciju prilikom popunjavanja: 5 (2,5%) je imalo problema prilikom čitanja pitanja, dok je 15 (7,5%) imalo teškoće sa pisanjem. Odgovori su dati na sva pitanja.

Na tabeli 9 su prikazane prosečne ocene pacijenata za date aktivnosti u upitniku. Najviša ocena (4,8) je data za „Kupanje/tuširanje”, dok je najniže ocenjena aktivnost „Ustajanje i sedanje na stolicu” (3,7).

U pogledu raspona ocena, za svako od pitanja iz skale je zabeležen minimum (ocena 1), dok su tri aktivnosti („Dosezanje kuhinjskih elementa i ormara”, „Hodanje po kući” i „Ustajanje i leganje u krevet”) imale maksimalnu ocenu 9, koja je niža od maksimalne ocene na skali (odnosno 10).

Trideset pacijenata (14,9%) je imalo vrednost FES skora 70 i više, što ukazuje na to da imaju strah od pada. Među njima najmanje su zastupljeni pacijenati u stadijumu HY 2 (3,7%), zatim u stadijumu HY 3,5 (11,1%), dok se u stadijumima HY 3 (44,4%) i HY 2,5 (40,7%) najviša proporcija ovih bolesnika.

Tabela 9. Srednja vrednost, standardna devijacija (SD), medijana i opseg ocena za pojedinačna pitanja na skali za procenu rizika od pada (FES) na srpskom jeziku

pitanje		Srednja vrednost	SD	Mediana	opseg
#1	Kupanje/tuširanje	4,8	2,5	5,0	1-10
#2	Dosezanje kuhinjskih elemenata i ormara	4,0	2,2	4,0	1-9
#3	Hodanje po kući	4,0	2,2	4,0	1-9
#4	Spremanje manjeg obroka	4,5	2,6	4,0	1-10
#5	Ustajanje i leganje u krevet	4,5	2,3	5,0	1-9
#6	Otvaranje vrata na zvono ili javljanje na telefon	3,9	2,4	4,0	1-10
#7	Sedanje i ustajanje sa stolice	3,7	2,1	3,0	1-10
#8	Oblačenje i svlačenje	4,5	2,6	4,0	1-10
#9	Održavanje lične higijene	4,0	2,5	4,0	1-10
#10	Ustajanje i sedanje na klozetsku šolju	3,8	2,0	4,0	1-10

Koeficijent interne konzistencije (Kronbahov koeficijent alfa) je bio 0,98, dok je korelacija među pitanjima (engl. *inter-item correlation*) bila 0,831. Prosečan ukupan FES skor prilikom inicijalnog testiranja je bio $41,8 \pm 21,5$. Prosečan ukupan skor prilikom ponovnog testiranja (engl. *retest*) je bio nešto viši ($43,1 \pm 21,3$). Klasni koeficijent (engl. *intra-class coefficient - ICC*) je bio 0,795. Spirman-Braunov koeficijent prilikom test-retest analize je pokazao vrednost od 0,99.

Uzrast, dužina bolesti, stadijum HY, motorni skor UPDRS, prisustvo padova u prethodnih 6 meseci, HDRS i HARS skorovi su visoko statistički značajno bili povezani sa ukupnim skorom skale za procenu rizika od pada (tabela 10).

Tabela 10. Korelacije između ukupnog skora za procenu rizika od pada (FES) i demografskih i kliničkih varijabli ispitanika sa PB

Varijabla	Ukupan FES skor	
	Koeficijent korelacije	p
Uzrast	0,199	0,005
Dužina bolesti	0,352	0,001
HY	0,603	0,001
UPDRS 3	0,523	0,001
Prisustvo padova u prethodnih 6 meseci	0,262	0,001
HDRS	0,500	0,001
HARS	0,424	0,001

HY– stadijum PB po Henovoj i Jaru; UPDRS – skala za procenu funkcionisanja u PB; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Nakon multivarijantne linearne regresione analize zabeleženo je da su dužina bolesti, stadijum HY, UPDRS motorni skor, MMSE i HDRS skor nezavisno povezani sa višim ukupnim skorom na skali za procenu rizika od pada (tabela 11).

Tabela 11. Rizik za viši skor straha od pada u odnosu na demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa PB: rezultati multivarijantne linearne regresione analize

Varijabla	Ukupan FES skor	
	Beta koeficijent (95% interval poverenja)	p
MMSE	-2,644 (-4,704 — -0,584)	0,012
Dužina bolesti	0,739 (0,249 — 1,229)	0,003
HY	8,833 (2,039 — 15,626)	0,011
UPDRS 3	0,202 (0,010 — 0,395)	0,040
HDRS	1,030 (0,704 — 1,355)	0,001

MMSE- Mini mental status; HY– stadijum PB po Henovoj i Jaru; UPDRS – skala za procenu funkcionisanja u PB; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Faktorska analiza ove skale je pokazala da postoji samo jedan faktor sa vrednošću *eigenvalue* > 1,0. Stoga su svih 10 pitanja u upitniku pripadala jednom domenu i objasnili su 85,0% ukupne varijanse.

Validacija skale za samoprocenu pokretljivosti (SADS) je sprovedena na 114 pacijenata. Svi pacijenti su mogli da pročitaju i razumeju upitnik. Srednje vreme popunjavanja upitnika je bilo 3,5 minuta (pri čemu je opseg vremena za popunjavanje među ispitanicima bilo od 1,5 do 5,5 minuta). Petnaest pacijenata (13,2%) je tražilo asistenciju prilikom popunjavanja: 5 (4,4%) je imalo problema prilikom čitanja pitanja, dok je 10 (8,8%) imalo teškoće sa pisanjem. Na sva pitanja su dati odgovori.

Ukupan prosečan skor skale za samoprocenu pokretljivosti je bio $53,3 \pm 23,5$. Nakon četiri nedelje prilikom ponovnog testiranja (engl. *retest*), ovaj skor je bio nešto viši i iznosio je $55,3 \pm 22,5$. Koeficijent interne konzistentnosti (Kronbahov koeficijent alfa) ovog upitnika je bio 0,984.

Pouzdanost ponovnog merenja (test-retest) je izračunata pomoću Kendalovog koeficijenta slaganja, a iznosila je 0,994.

Prosečne ocene za aktivnosti iz SADS upitnika su prikazane na tabeli 12.

Najviša srednja vrednost i medijana (2,9 i 3 redom) su dokumentovane za „Okretanje na drugu stranu u krevetu”, zatim za „Pisanje pisma” (srednja vrednost 2,5) i „Korišćenje gradskog prevoza” (2,4) (tabela 12).

Najniža vrednosti od 1,7 je zabeležena za sledeće aktivnosti: „Umivanje i pranje ruku”, „Pranje zuba”, „Kuvanje kafe ili čaja” i „Korišćenje telefona”. Sedam aktivnosti iz upitnika, uključujući hod i fine manuelne pokrete, je imalo maksimalni opseg ocena (od 1 do 5). S druge strane, 2 aktivnosti u vezi sa održavanjem lične higijene su imale najmanji opseg (od 1 do 3) (tabela 12).

Većina muškaraca koji su bili u braku (90%) su odabrali opciju "Ručno pranje kola" umesto aktivnosti iz originalnog upitnika „Pranje i brisanje sudova”, dodajući da nikada ne rade taj zadatak. Oko 20% pacijenata je navelo da retko „Kuvaju kafu ili čaj” (pitanje br. 16). U tom slučaju evaluirana je alternativna aktivnost u vezi sa najčešćim hobijima (rukovanje šahovskim figurama, kartama za igranje, obrtanje šrafcižera i zakucavanje eksera).

Tabela 12. Srednja vrednost, standardna devijacija (SD), medijana i opseg ocena za pojedinačna pitanja na skali za samoprocenu rizika od pada (SADS) na srpskom jeziku

Pitanje		Srednja vrednost	SD	Medijana	Opseg
#1	Ustajanje iz kreveta	2,1	0,9	2,0	1-4
#2	Ustajanje iz fotelje	2,0	0,9	2,0	1-4
#3	Hodanje po kući	1,9	0,9	2,0	1-4
#4	Hodanje napolju (npr. do prodavnice)	2,2	1,9	2,0	1-4
#5	Korišćenje gradskog prevoza	2,4	1,4	2,0	1-4
#6	Penjanje uz stepenice	2,0	1,0	2,0	1-5
#7	Silaženje niz stepenice	2,0	0,9	2,0	1-5
#8	Umivanje i pranje ruku	1,7	0,8	2,0	1-3
#9	Ulaženje u kadu	2,1	1,1	2,0	1-4
#10	Izlaženje iz kade	2,1	1,1	2,0	1-4
#11	Oblačenje	2,3	1,0	2,0	1-4
#12	Svlačenje	2,2	1,0	2,0	1-4
#13	Pranje zuba	1,7	0,8	2,0	1-3
#14	Otvaranje konzerve (bez upotrebe električnog otvarača)	2,3	1,4	2,0	1-5
#15	Sipanje mleka iz flaše ili tetrapaka	1,8	1,9	2,0	1-4
#16	Kuvanje kafe ili čaja	1,7	1,1	2,0	1-4
#17	Držanje šolje i tacne	2,3	1,3	2,0	1-4
#18	Pranje i brisanje sudova	2,0	1,2	2,0	1-4
#19	Korišćenje noža i viljuške prilikom obeda	2,3	1,1	2,0	1-5
#20	Kupljenje predmeta sa poda	2,0	1,0	2,0	1-4
#21	Uključivanje i isključivanje utikača	1,9	1,0	2,0	1-4
#22	Telefoniranje	1,7	0,9	2,0	1-4
#23	Držanje i čitanje novina	2,3	1,4	2,0	1-5
#24	Pisanje pisma	2,5	1,3	2,0	1-5
#25	Okretanje na drugu stranu u krevetu	2,8	1,2	3,0	1-5

Faktorska analiza skale sa varimaks rotacijom je pokazala 2 faktora sa vrednošću *eigenvalue* > 1,0 (tabela 13). Varijansa za oba faktora je bila na nivou od 79,7% (za Faktor 1 - 74,7%, a za Faktor 2 dodatnih 5,0%). Deset aktivnosti u vezi sa grubom motorikom (hodanje uz/niz stepenice, ustajanje i okretanje u krevetu, hodanje po kući i napolju) su grupisane u Faktoru 2, dok je 15 aktivnosti u vezi sa finom motornom koordinacijom (koja uključuje manuelne pokrete) grupisano u Faktoru 1.

Tabela 13. Faktorska analiza za dva faktora skale za samoprocenu onesposobljenosti (SADS)

Pitanje		Faktori		Ukupno
		Faktor 1 Fina koordinacija	Faktor 2 Grubi pokreti	
#1	Ustajanje iz kreveta	0,41	0,79	0,79
#2	Ustajanje iz fotelje	0,43	0,78	0,78
#3	Hodanje po kući	0,56	0,71	0,82
#4	Hodanje napolju (npr. do prodavnice)	0,32	0,82	0,77
#5	Korišćenje gradskog prevoza	0,45	0,79	0,83
#6	Penjanje uz stepenice	0,42	0,78	0,78
#7	Silaženje niz stepenice	0,46	0,73	0,74
#8	Umivanje i pranje ruku	0,68	0,59	0,81
#9	Ulaženje u kadu	0,59	0,70	0,84
#10	Izlaženje iz kade	0,60	0,70	0,84
#11	Oblačenje	0,68	0,60	0,82
#12	Svlačenje	0,68	0,62	0,84
#13	Pranje zuba	0,72	0,55	0,82
#14	Otvaranje konzerve (bez upotrebe električnog otvarača)	0,77	0,39	0,75
#15	Sipanje mleka iz flaše ili tetrapaka	0,81	0,44	0,84
#16	Kuvanje kafe ili čaja	0,83	0,42	0,86
#17	Držanje šolje i tacne	0,79	0,39	0,78
#18	Pranje i brisanje sudova	0,80	0,46	0,85
#19	Korišćenje noža i viljuške prilikom obeda	0,73	0,45	0,73
#20	Kupljenje predmeta sa poda	0,68	0,56	0,78
#21	Uključivanje i isključivanje utikača	0,85	0,35	0,84
#22	Telefoniranje	0,80	0,49	0,88
#23	Držanje i čitanje novina	0,78	0,40	0,76
#24	Pisanje pisma	0,74	0,35	0,67
#25	Okretanje na drugu stranu u krevetu	0,32	0,78	0,71

Sve ispitivane varijable (dužina bolesti, stadijum po HY, UPDRS motorni skor, prisustvo padova u prethodnih 6 meseci, HDRS i HARS skorovi) osim uzrasta su statistički značajno bile povezane sa ukupnim skorom za samoprocenu pokretljivosti (SADS) (tabela 14).

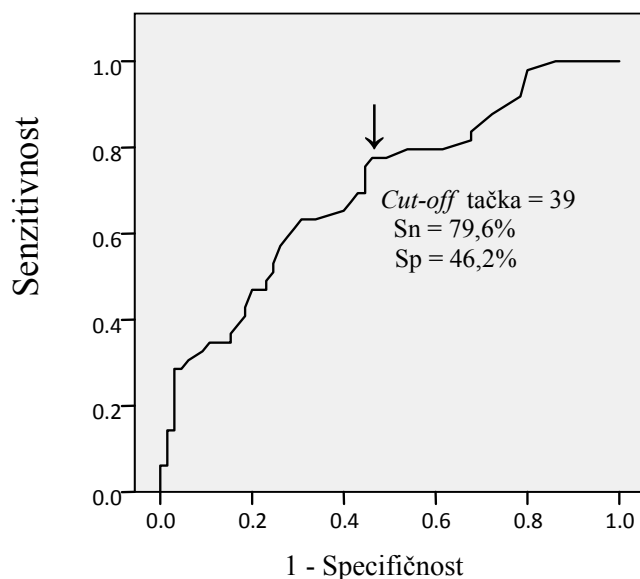
Tabela 14. Korelacije između ukupnog skora Skale za samoprocenu onesposobljenosti (SADS) i demografskih i kliničkih varijabli ispitanika sa PB

Varijable	Ukupni skor za samoprocenu pokretljivosti	
	Koeficijent korelacije	p
Uzrast	0,152	0,107
Dužina bolesti	0,411	0,001
HY	0,629	0,001
UPDRS 3	0,538	0,001
Prisustvo padova u prethodnih 6 meseci	0,347	0,001
HDRS	0,558	0,001
HARS	0,594	0,001

HY– stadijum PB po Henovoj i Jaru; UPDRS – skala za procenu funkcionisanja u PB; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Na grafikonu 3 je prikazana ROC kriva sa odnosom senzitivnosti i specifičnosti za različite vrednosti ukupnog SADS skora.

Grafikon 3. ROC kriva: odnosi senzitivnosti (Sn) i specifičnosti (Sp) pri različitim vrednostima ukupnog SADS skora



Ukupno 70% površine je bilo ispod ROC krive. U cilju diskriminacije SADS skora između pacijenata koji su pali i onih koji nisu, određena je minimalna vrednost skora od 39. Srpska verzija upitnika za samoprocenu pokretljivosti kod pacijenata sa PB je pokazala senzitivnost (Sn) od 79,6% u diskriminaciji pada. Specifičnost (Sp) upitnika je bila 46,2% (grafikon 3).

Kronbahov koeficijent alfa za novi upitnik za procenu motornih blokova (NFOG) je bio 0,957 .

Stadijum bolesti prema HY skali je bio povezan sa svim odabranim kliničkim karakteristikama (uzrastom, dužinom bolesti, brojem lekova za PB, FES, SADS,

UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4 i ukupnim UPDRS skorom, NFOG, HDRS i HARS skorovima i postojanjem pada), izuzev sa uzrastom na početku bolesti (tabela 15).

Tabela 15. Korelacije između HY stadijuma i demografskih i kliničkih varijabli ispitanika sa PB

Varijable	HY stadijum	
	Koeficijent korelacije	p
Uzrast	0,160	0,010
Uzrast na početku bolesti	-0,063	0,317
Dužina bolesti	0,478	0,001
Broj lekova za PB	0,297	0,001
FES	0,652	0,001
SADS	0,648	0,001
UPDRS 1	0,424	0,001
UPDRS 2	0,672	0,001
UPDRS 3	0,722	0,001
UPDRS 4	0,489	0,001
Ukupni UPDRS	0,765	0,001
NFOG	0,479	0,001
Prisustvo padova u prethodnih 6 meseci	0,301	0,001
HDRS	0,390	0,001
HARS	0,257	0,001

HY – stadijum PB po Henovoj i Jaru; UPDRS – skala za procenu funkcionisanja u PB; FES-skor za rizik za pad; SADS-skor samoprocene pokretljivosti; NFOG-skor za procenu težine *freezing-a*; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Na tabeli 16 su prikazane kliničke karakteristike ispitanika prema HY stadijumu. Iako je postojala linearna povezanost HY stadijuma sa svim odabranim varijablama, najmanje vrednosti su uočene u drugom stadijumu bolesti, HY 1,5, za sledeće karakteristike: uzrast prilikom testiranja, uzrast na početku bolesti, FES, SADS, HDRS i HARS skorovi.

Najmlađi uzrast je dokumentovan u grupi HY 1,5 ($55,2 \pm 15,3$ godine), dok je najstariji bio u grupi HY 3,5 ($70,3 \pm 5,0$ godina), s tim što je statistički značajna razlika primećena između grupe HY 1,5 i HY 3 i HY 3,5 (tabela 16).

Tabela 16. Stratum-specifične kliničke karakteristike ispitanika u odnosu na vrednost HY skale

Varijabla	HY 1	HY 1,5	HY 2	HY 2,5	HY 3	HY 3,5	Vrednost testa	p
Uzrast (godine)*	56,1±13,7	55,2±15,3	61,2±9,2	60,9±8,9	63,8±8,7	70,3±5,0	F=3,878	0,002**
Uzrast na početku bolesti (godine)*	53,8±13,6	52,0±15,4	55,0±10,7	53,0±9,2	53,6±10,9	58,0±6,7	F=0,701	0,623
Dužina bolesti*	2,2±3,0	3,2±3,0	6,3±7,0	8,0±5,3	10,3±5,9	12,3±5,4	F=8,148	0,001***
Broj lekova za PB*	1,5±1,0	2,1±1,2	2,5±1,2	3,0±1,1	3,1±1,1	2,8±1,2	F=5,139	0,001†
FES *	23,1±12,8	21,9±12,9	32,1±15,8	54,0±16,3	58,7±19,3	68,3±18,8	F=38,776	0,001††
SADS *	35,1±13,3	34,3±11,5	42,5±16,5	67,2±17,3	78,8±21,1	81,0±13,0	F=7,619	0,001††
UPDRS 3 *	14,6±3,3	22,0±8,6	34,7±10,8	48,6±12,3	54,0±10,2	74,0±13,0	F=56,874	0,001‡
Prisustvo <i>freezing-a</i> (%)								
- da	0 (0)	0 (0)	30 (26,5)	29 (46,0)	32 (66,7)	4 (66,7)		
- ne	14 (100)	13(100)	83 (73,5)	34 (54,0)	16 (33,3)	2 (33,3)		
NFOG *	/	/	15,2±6,1	19,2±6,2	19,1±6,2	17,0±8,2	F=2,705	0,054
Padovi (%)								
- da	5 (35,7)	4 (30,7)	60 (53,1)	44 (70,0)	32 (66,7)	4 (66,7)		
- ne	9 (64,3)	9 (69,3)	53 (46,9)	19 (30,0)	16 (33,3)	2 (33,3)		
HDRS *	9,1±4,5	7,4±3,4	10,1±7,2	13,5±6,7	15,9±8,2	14,8±9,1	F=7,619	0,001
HARS *	4,8±3,7	3,8±3,2	5,4±5,6	8,5±6,6	8,3±7,0	11,2±9,6	F=4,572	0,001

*prosečne vrednosti±SD; HY-stadijum PB po Henovoj i Jaru; FES-skor za procenu rizika od pada; SADS-skor za samoprocenu onesposobljenosti; UPDRS-skala za procenu funkcionisanja u PB NFOG-skor za procenu težine *freezing-a*; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

** HY 1,5 se statistički značajno razlikuje od HY 3 i HY 3,5

***HY 1 se statistički značajno razlikuju od HY 2,5, HY 3 i HY 3,5, HY 1,5 i HY 2 se razlikuje i od HY 3 i HY 3,5

† HY 1 se statistički značajno razlikuje od HY 2,5 i HY 3

†† HY 1, HY 1,5 i HY 2 se statistički značajno razlikuju od HY 2,5, HY 3 i HY 3,5

‡ Sve HY grupe osim HY 1 i HY 1,5 se međusobno statistički značajno razlikuju

|| HY 1, HY 1,5 i HY 2 se statistički značajno razlikuju od HY 3, dok se HY 1,5 i HY 2 razlikuju i od HY 2,5

||| HY 2 se statistički značajno razlikuje od HY 2,5

U pogledu dužine bolesti, u proseku je najkraće trajala bolest kod pacijenata u HY1 stadijumu (2,2 godine), dok je najduže trajala kod pacijenata sa HY 3,5 (12,3 godina). Raniji stadijumi (HY 1, HY 1,5 i HY 2) su bili statistički značajno kraći od kasnijih stadijuma bolesti (HY 3, HY 3,5), s tim što je HY1 bio značajno kraći i od HY 2,5 (tabela 16).

Pacijenti u najranijem stadijumu, HY 1, uzimaju statistički značajno manje lekova za PB nego u kasnijim stadijumima (HY 2,5 i HY 3), pri čemu pacijenti sa HY 1 stadijumom uzimaju najmanje (1,5) a sa HY 3 stadijumom najviše lekova (3,1) (tabela 16).

Skor rizika za pad (FES) je bio najniži u stadijumu HY 1,5 ($21,9 \pm 12,9$), kao i u skoru samoprocene pokretljivosti (SADS) ($34,9 \pm 11,5$). Slično, najviši skor u obe skale je bio dokumentovan u stadijumu HY 3,5 (FES $68,3 \pm 18,8$ i SADS $81,0 \pm 13,0$). Ova dva skora su bili statistički značajno niži u ranijim stadijumima PB (HY 1, HY 1,5 i HY 2) u odnosu na kasnije (HY 2,5, HY 3 i HY 3,5) (tabela 16).

Suprotno prethodnim, UPDRS 3 skor je bio najniži u najranijem ($14,6 \pm 3,3$), a najviši u najkasnijem stadijumu ($74,0 \pm 13,0$). Ovaj skor je bio statistički značajno viši u svakom progresivnijem stadijumu u odnosu na prethodni, izuzev između stadijuma HY 1 i HY 1,5 (tabela 16).

Postojanje *freezing*-a prilikom hoda je primećeno u svim stadijumima, izuzev HY 1 i HY 1,5. U dva ranija stadijuma (HY 2 i HY 2,5) proporcija onih koji imaju *freezing* je bila manja nego u dva kasnija stadijuma (HY 3 i HY 3,5) gde se dve trećine pacijenata izjasnilo pozitivno u pogledu ovog fenomena.

Skor za *freezing* (NFOG) je bio najniži u stadijumu HY 2 ($15,2 \pm 6,1$), a najviši u stadijumu HY 2,5 ($19,2 \pm 6,2$). Međutim, nije pokazana statistički značajna razlika u skoru među 4 grupe u kojima je registrovan (tabela 16).

Postojanje pada je primećeno u svim HY stadijumima, pri čemu je ređe evidentiran u ranijim stadijumima (HY 1 i HY 1,5) u odnosu na 4 kasnija stadijuma (tabela 16).

U pogledu skora HDRS on je u kasnijim stadijumima, HY 2,5 i HY 3, bio statistički značajno viši u odnosu na vrednosti u ranijim stadijumima (HY 1,5 i HY 2), pri čemu je u najranijem stadijumu HY 1 bio značajno manji samo od vrednosti u kasnijem HY 3 stadijumu (tabela 16).

Statistički značajna razlika skoru HARS je dokumentovana samo između stadijuma HY2 i HY 2,5 (tabela 16).

Tabela 17. Korelacije između HY stadijuma i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	HY stadijum	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,628	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,436	0,001
Bol (BP)	-0,225	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,342	0,001
Vitalnost (VT)	-0,336	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,418	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,286	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,295	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,564	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,444	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,543	0,001

U pogledu kvaliteta života, svi domeni, 2 kompozitna i ukupan skor kvaliteta života SF-36 upitnika su bili obrnuto povezani sa visokom statističkom značajnošću sa stadijumom bolesti po HY, što je ukazivalo na to da pacijenti u kasnijim stadijumima bolesti imaju lošiji kvalitet života (tabela 17).

Iako je pokazana negativna povezanost HY stadijuma sa skorovima kvaliteta života, u svim domenima, kompozitnim i ukupnom skor, njihove vrednosti su u drugom stadijumu bolesti, HY 1,5, bile više nego u početnom stadijumu HY 1, ali bez statističke značajnosti (tabela 18). Takođe, pacijenti u stadijumu HY 2 su imali više apsolutne vrednosti kvaliteta života nego oni u stadijumu HY 1 u domenu onesposobljenosti usled fizičkog zdravlja (RP) i bola (BP), koji su uticali na to da i kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS) bude viši. Međutim, između ovih vrednosti nije postojala statistička značajnost (tabela 18).

Tabela 18. Stratum-specifični skorovi kvaliteta života ispitanika sa PB prema skali HY

Domeni SF-36	HY 1*	HY 1,5*	HY 2*	HY 2,5*	HY 3*	HY 3,5*	p
Fizičko zdravlje (PH)	79,3±23,3	86,2±18,0	70,9±26,4	39,3±24,1	29,2±26,8	6,7±8,7	0,001**
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	44,6±46,2	57,7±38,7	54,4±36,5	23,0±31,5	16,1±23,9	0	0,001***
Bol (BP)	68,7±30,8	79,6±22,6	75,4±29,4	65,3±34,3	56,2±31,7	49,6±39,3	0,004†
Opšte zdravlje (GH)	43,9±18,1	56,9±15,1	43,8±19,2	35,1±16,1	32,8±17,4	18,3±11,7	0,001***
Vitalnost (VT)	52,1±19,0	55,8±17,6	49,1±16,2	41,3±14,3	37,6±16,1	28,3±20,6	0,001††
Socijalno funkcionisanje (SF)	75,9±29,6	90,4±19,2	74,9±27,7	58,0±32,0	47,6±31,4	14,6±20,0	0,001‡
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	83,3±36,4	89,7±21,0	74,9±35,5	64,0±42,9	48,6±44,0	33,3±42,2	0,001‡‡
Mentalno zdravlje (MH)	69,4±14,9	73,5±6,6	66,4±15,8	60,9±15,9	58,2±15,6	47,3±22,1	0,003‖
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	59,1±22,1	70,1±15,0	61,1±20,8	40,7±18,1	33,6±17,1	18,6±10,1	0,001**
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	70,2±19,5	77,4±9,4	66,3±17,4	56,1±18,7	48,0±20,4	30,9±23,6	0,001‖‖
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	64,7±18,5	73,7±11,2	63,7±6,8	48,4±16,6	40,8±17,2	24,8±14,7	0,001‖‖‖

*prosečne vrednosti±SD

**HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5

*** HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5

† HY 2 je statistički značajno viši od HY 3

†† HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 3 i HY 3,5, ali je HY 2 viši i od HY 2,5

‡ HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 3 i HY 3,5, ali su HY 1,5 i HY 2 viši i od HY 2,5

‡‡ HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 3

‖ HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 3, ali je HY 1,5 viši i od HY 3,5

‖‖ HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 3 i HY 3,5; HY 1,5 i HY 2 su viši i od HY 2,5, dok je HY 2,5 viši od HY 3,5

‖‖‖ HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno viši od HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5, dok je HY 2,5 viši od HY 3,5

U domenu fizičkog zdravlja, najviša vrednost od $86,2 \pm 18,0$ je zabeležena u HY 1,5 stadijumu, dok je najniža od $6,7 \pm 8,7$ zabeležena u HY 3,5 stadijumu. Vrednosti u ranijim stadijumima bolesti HY 1, HY 1,5 i HY 2 su bili statistički značajno viši od vrednosti kasnijih stadijuma HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5 (tabela 18).

Najmanja onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja je pokazana kod pacijenata sa HY 1,5 ($57,7 \pm 38,7$), dok su pacijenti sa HY 3,5 bili najviše onesposobljeni zbog fizičkog zdravlja, pri čemu je primećena najniža vrednost domena kvaliteta života od 0. Vrednosti ovog domena u HY 1,5 i HY 2 stadijumima su statistički značajno bili viši od HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5 (tabela 18).

U pogledu telesnog bola, on je najmanje bio prisutan u stadijumu HY 1,5 sa vrednošću od $79,6 \pm 22,6$, dok je najviše bio prisutan u stadijumu HY 3,5 ($49,6 \pm 39,3$). Jedino je skor u stadijumu HY 2 statistički značajno bio viši od vrednosti u stadijumu HY 3 (tabela 18).

U domenu opšteg zdravlja, najviše vrednosti kvaliteta života su primećene u stadijumu HY 1,5 ($56,9 \pm 15,1$), a najniže u stadijumu HY 3,5 ($28,3 \pm 20,6$). Skorovi pacijenata sa HY 1,5 i HY 2 stadijumom, su statistički značajno bili viši od HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5 (tabela 18).

Najviši stepen vitalnosti zabeležen je kod pacijenata sa stadijumom HY 1,5 ($55,8 \pm 17,6$), a najmanja u stadijumu HY 3,5 ($28,3 \pm 20,6$). Vrednosti u ranijim stadijumima HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno bili viši od vrednosti u HY 3 i HY 3,5, pri čemu je skor u HY 2 bio viši i od skora u HY 2,5 (tabela 18).

Najbolje socijalno funkcionisanje sa vrednošću od $90,4 \pm 19,2$ su prijavili pacijenti u stadijumu HY 1,5, dok su najlošije imali oni u stadijumu HY 3,5 ($14,6 \pm 20,0$). Pacijenti u ranijim stadijumima HY 1, HY 1,5 i HY 2 su statistički značajno bolje socijalno funkcionisali od pacijenata sa HY 3 i HY 3,5 stadijumom. Takođe, pacijenti sa HY 1,5 i HY 2 su bolje socijalno funkcionisali i od pacijenata sa HY 2,5 stadijumom (tabela 18).

Najmanju onesposobljenost zbog emocionalnih problema od $89,7 \pm 21,0$ su pokazali bolesnici sa HY 1,5 stadijumom, dok su najviše onesposobljeni bili bolesnici u stadijumu HY 3,5 koji su imali vrednost od $33,3 \pm 42,2$. Bolesnici u stadijumima HY 1,5 i HY 2 su bili statistički značajno manje onesposobljeni zbog emocionalnih problema od pacijenata u stadijumu HY 3 (tabela 18).

U pogledu mentalnog zdravlja, najviši skor od $73,5 \pm 6,6$ su imali pacijenti u HY 1,5 stadijumu, a najmanji od $47,3 \pm 22,1$ je bio zapažen u najkasnijem stadijumu HY 3,5. Skorovi mentalnog zdravlja su kod pacijenata sa HY 1,5 i HY 2 bili statistički značajno viši od pacijenata sa HY 3, pri čemu su skorovi u HY 1,5 bili viši i od skora u HY 3,5 (tabela 18).

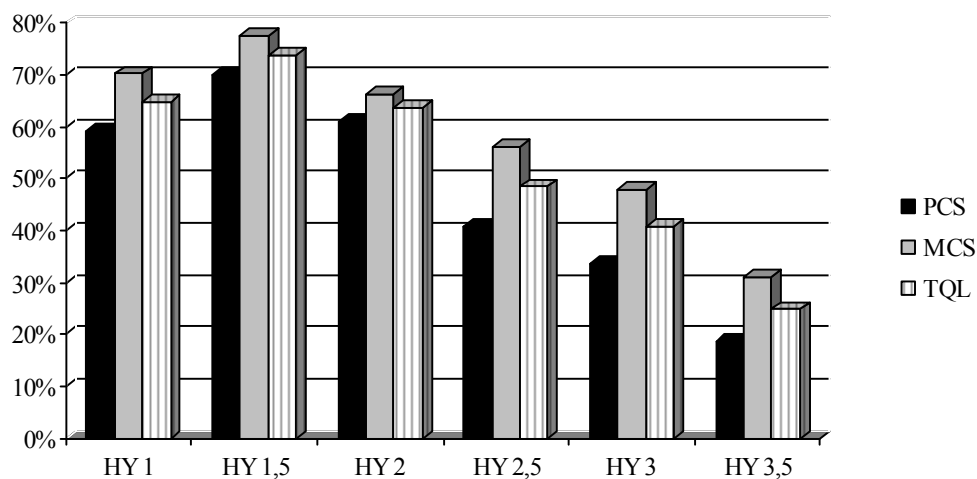
Kompozitni skor fizičkog zdravlja je bio najviši u stadijumu HY 1,5 i iznosio je $70,1 \pm 15,0$. Najmanji skor je primećen u stadijumu HY 3,5 a imao je vrednost $18,6 \pm 10,1$. Pacijenti u ranijim stadijumima HY 1, HY 1,5 i HY 2 su imali statistički značajno više kompozitne skorove fizičkog zdravlja u poređenju sa skorovima pacijenata u kasnijim stadijumima (HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5) (tabela 18).

Najviši kompozitni skor mentalnog zdravlja je bio prisutan kod pacijenata sa HY 1,5 stadijumom i imao je vrednost $77,4 \pm 9,4$. Najniži skor je zabeležen u najkasnijem stadijumu (HY 3,5) i iznosio je $30,9 \pm 23,6$. Bolesnici u ranijim stadijumima bolesti HY 1, HY 1,5 i HY 2 su imali statistički značajno više kompozitne skorove mentalnog zdravlja od dva najkasnija stadijuma HY 3 i HY 3,5. Takođe, vrednosti ovog skora u stadijumima HY 1,5 i HY 2 su bili viši od skora u stadijumu HY 2,5. S druge strane, skor u stadijumu HY 2,5 je bio statistički značajno viši od skora u HY 3,5 stadijumu (tabela 18).

Najviši ukupan skor kvaliteta života je bio zabeležen u stadijumu HY 1,5 i imao je vrednost $73,7 \pm 11,2$. Najniži skor je bio zabeležen u najkasnijem stadijumu HY 3,5 i iznosio je $24,8 \pm 14,7$. Bolesnici u ranijim stadijumima PB, HY 1, HY 1,5 i HY 2 su imali statistički značajno više ukupne skorove kvaliteta života od bolesnika u kasnijim stadijumima, HY 2, 5, HY 3 i HY 3,5. Takođe, oni u stadijumu HY 2,5 su imali statistički značajno viši skor od pacijenata u najkasnijem stadijumu HY 3,5 (tabela 18).

U pogledu kompozitnih skorova, primećeno je da je kompozitni skor mentalnog zdravlja u svim stadijumima PB prema HY skali bio viši u odnosu na vrednost kompozitnog skora fizičkog zdravlja, ali su ova dva skora bila međusobno povezana sa visokom statističkom značajnošću ($\rho=0,678$, $p=0,001$). To je značilo da viši fizički skorovi koreliraju sa višim mentalnim skorovima u svim stadijumima HY. Kompozitni i totalni skorovi prema stadijumima PB prema HY skali su prikazani na grafikonu 4.

Grafikon 4. Distribucija kompozitnih skorova fizičkog i mentalnog zdravlja i ukupnog skora kvaliteta života prema stadijumu PB prema HY skali



Svi domeni, 2 kompozitna i ukupan skor kvaliteta života SF-36 upitnika su bili obrnuto povezani sa visokom statističkom značajnošću sa dužinom bolesti (tabela 19).

Tabela 19. Korelacije između dužine bolesti i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	Dužina bolesti	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,388	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,226	0,001
Bol (BP)	-0,192	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,286	0,001
Vitalnost (VT)	-0,148	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,233	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,097	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,065	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,348	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,204	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,302	0,001

Ukupan skor kvaliteta života, svi domeni i 2 kompozitna skora su pokazali visoko statistički negativnu asocijaciju sa FES skorom (tabela 20). Ovakvi koeficijenti korelacije pokazuju da su pacijenti sa boljim kvalitetom života imali manji strah od pada.

Tabela 20. Korelacije između skora za procenu rizika od pada (FES) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	FES skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,801	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,602	0,001
Bol (BP)	-0,291	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,464	0,001
Vitalnost (VT)	-0,527	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,504	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,252	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,413	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,726	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,550	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,699	0,001

Svi domeni, oba kompozitna i ukupan skor kvaliteta života su bili negativno povezani sa visokom statističkom značajnošću sa SADS skorom (tabela 21). Ovakav rezultat ukazuje da su ispitanici sa boljim kvalitetom života samostalno procenili da su pokretljiviji u svakodnevnim aktivnostima.

Tabela 21. Korelacije između ukupnog skora samoprocene onesposobljenosti (SADS) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	SADS skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,881	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,658	0,001
Bol (BP)	-0,340	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,501	0,001
Vitalnost (VT)	-0,561	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,525	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,287	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,448	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,801	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,587	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,764	0,001

Ukupan skor kvaliteta života, svi domeni i 2 kompozitna skora su pokazali visoko statistički negativnu asocijaciju sa UPDRS 3 skorom (tabela 22), što pokazuje da su pacijenti sa boljim kvalitetom života prilikom neurološkog pregleda bili pokretljiviji.

Tabela 22. Korelacije između motornog skora (UPDRS 3) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	UPDRS 3 skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,613	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,227	0,001
Bol (BP)	-0,239	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,316	0,001
Vitalnost (VT)	-0,250	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,311	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,103	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,241	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,531	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,279	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,346	0,001

Svi domeni, oba kompozitna i ukupan skor kvaliteta života su bili visoko statistički negativno povezani NFOG skorom (tabela 23), što sugeriše da oni sa boljim kvalitetom života nemaju *freezing*, odnosno imaju *freezing* lakšeg stepena.

Tabela 23. Korelacije između skora težine *freezing*-a (NFOG) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	NFOG skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,333	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,475	0,001
Bol (BP)	-0,187	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,295	0,001
Vitalnost (VT)	-0,291	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,392	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,184	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,277	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,354	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,383	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,506	0,001

Ukupan skor kvaliteta života, svi domeni i 2 kompozitna skora su bili obrnuto povezani sa visokom statističkom značajnošću sa HDRS skorom (tabela 24), što pokazuje da su pacijenti sa boljim kvalitetom života bili manje depresivni.

Tabela 24. Korelacije između skora depresivnosti prema Hamiltonovoj skali (HDRS) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	HDRS skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,581	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,559	0,001
Bol (BP)	-0,311	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,491	0,001
Vitalnost (VT)	-0,576	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,561	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,478	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,661	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,645	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,754	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,741	0,001

Svi domeni, oba kompozitna i ukupan skor kvaliteta života su bili i negativno povezani sa visokom statističkom značajnošću sa HARS skorom (tabela 25). Ovakav podatak ukazuje na to da su bolesnici sa boljim kvalitetom života manje anksiozni.

Tabela 25. Korelacije između skora anksioznosti prema Hamiltonovoj skali (HARS) i domena, kompozitnih i ukupnog skora kvaliteta života pacijenata sa PB

Varijable	HARS skor	
	Koeficijent korelacije	p
Fizičko zdravlje (PH)	-0,411	0,001
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	-0,472	0,001
Bol (BP)	-0,252	0,001
Opšte zdravlje (GH)	-0,402	0,001
Vitalnost (VT)	-0,477	0,001
Socijalno funkcionisanje (SF)	-0,453	0,001
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	-0,379	0,001
Mentalno zdravlje (MH)	-0,644	0,001
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	-0,511	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	-0,603	0,001
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	-0,598	0,001

Na tabeli 26 su prikazane karakteristike poslednjeg pada koji su doživeli ispitanici iz Grupe 1.

Pad se češće dešavao napolju (57,2%) nego unutar kuće (42,8%). Naši ispitanici su najčešće padali u prepodnevnim časovima (53,9%) u toku dana, a najmanje u toku noći (3,9%). Shodno tome, većina padova (77,2%) se dogodila na dnevnoj svetlosti, dok se samo 3,3% padova dogodio u mraku.

U pogledu obuće, pacijenti sa PB su najčešće nosili zatvorene papuče (30,2 %) i ravne cipele (26,3%), a najređe cipele na štiklu (2,2%). Manja proporcija pacijenata (10,6%) su prilikom pada bili bosi.

Naši ispitanici su načešće navodili spoticanje o prepreku na putu (van kuće je to bio obično ivičnjak, a tepih unutar kuće) kao uzrok pada, zatim proklizavanje (18,3%) i posturalu nestabilnost u smislu latero/antero/retropulzije (17,8%).

Tabela 26. Karakteristike poslednjeg pada među bolesnicima u Grupi 1 (N=180)

Varijabla	Proporcija (%)
Mesto	
- napolju	57,2
- unutra	42,8
Vreme	
- ujutru i pre podne	53,9
- popodne	31,7
- uveče	10,6
- noću	3,9
Osvetljenje	
- dnevno	77,2
- veštačko	19,4
- mrak	3,3
Vrsta obuće	
- zatvorene papuče	30,2
- ravne cipele	26,3
- otvorene papuče	14,0
- patike	14,0
- bos(a)	10,6
- sandale	2,8
- cipele na štiklu	2,2
Uzrok pada	
- spoticanje	30,6
- proklizavanje	18,3
- latero/antero/retropulzija	17,8
- slabost nogu	9,4
- gubitak ravnoteže	9,4
- vrtoglavica/nesvestica	6,1
- <i>freezing</i>	3,9
- drugo	4,4
Pomoć pri ustajanju	
- da	41,1
- ne	58,9
Osoba koja je pomogla da ustanu	
- član porodice	70,3
- prijatelj, komšija, kolega	9,5
- prolaznik	12,2
- hitna pomoć	8,1
Lekarska intervencija	
- da	14,5
- ne	85,5
Hospitalizacija	
- da	1,7
- ne	98,3

Padu je najređe prethodio *freezing* (3,9%). U kategoriji drugo (4,4%) su svrstane sledeće situacije: pad usled lomljenja podloge na kojoj je pacijent stajao, pad sa merdevina, pad usled naglog kočenja autobusa, pad iz kreveta usled nemirnog sna i pad sa bicikla.

Nešto više od polovine pacijenata (58,9%) nije zahtevalo pomoć prilikom ustajanja. U takvim situacijama najčešće su pomogli članovi porodice (70,3%), zatim prolaznici (12,2%), prijatelj, komšija, kolega (9,5%), dok je hitna pomoć intervenisala kod 8,1% pacijenata.

Većina pacijenata (85,5%) nije imala potrebu da se obrati lekaru nakon pada. S druge strane, lekaru se obratilo 14,5% ispitanika zbog posledica pada.

Od onih koji su se obratili lekaru 3 pacijenta (11,5%) su morala biti hospitalizovana (ukupno 1,7% svih pacijenata koji su pali) (tabela 26).

Na tabeli 27 prikazani su ishodi padova i lokalizacija povrede nakon pada. Neku vrstu povrede kao posledicu pada je navelo 38,9% ispitanika. Najčešće povrede koje su navedene su bile kontuzije (71,8%), a najmanje frakture (12,7%).

Pacijenti su najčešće imali kontuziju kolena (29,6%), a zatim lakta (19,7%). U pogledu lacerokontuzne povrede, ona je najčešće bila lokalizovana u predelu glave (7,2%). Najređa posledica pada, fraktura, uglavnom je bila lokalizovana na podlaktici tj. radijusu (7,0%) (tabela 27).

Tabela 27. Ishodi padova i lokalizacija povrede među pacijentima sa PB

Varijabla	Proporcija (%)
Postojanje povrede	
- da	38,9
- ne	61,1
Vrsta povrede	
- kontuzija	71,8
- lacero-kontuzna povreda	15,5
- fraktura	12,7
Lokalizacija kontuzije	
- koleno	29,6
- lakat	19,7
- glava i lice	12,7
- grudni koš	2,8
- sakralni predeo kičme	7,0
Lokalizacija lacero-kontuzne povrede	
- ruka	4,2
- glava	7,2
- noga	1,4
Lokalizacija frakture	
- radijus	7,0
- rebra	2,8
- šaka	2,8
- rame	1,4
- klavikula	1,4

Na tabeli 28 su prikazani rezultati univarijantne logističke regresije, gde je zavisna varijabla bilo postojanje pada u periodu od 6 meseci pre testiranja, dok su nezavisne varijable bile demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, bračno stanje, godine školovanja, zaposlenje, mesečni prihod po domaćinstvu, mesto stanovanja i broj ukućana).

Svaka ispitivana varijabla je pretvorena u dihotomno obeležje, pri čemu je za numeričku *cut-off* vrednost uzeta medijana, a za atributivnu onaj parametar koji je pokazao najveću proporciju ispitanika.

Tabela 28. Rizik za pad u odnosu na demografske karakteristike ispitanika sa PB: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Pol				
- muški	185	0,70	0,43-1,33	0,147
- ženski	115			
Uzrast				
≥ 62 godine	151	1,69	1,06-2,70	0,027
< 62 godine	149			
Bračno stanje				
- oženjen/udata	238	1,02	0,57-1,80	0,954
- ostalo	62			
Godine škole				
≥ 12 godina	213	0,58	0,34-0,98	0,044
< 12 godina	87			
Zaposlenje				
- u penziji	229	1,65	0,96-2,82	0,069
- ostalo	71			
Mesečni prihod po domaćinstvu				
≥ 60 000 din	175	0,56	0,35-0,90	0,017
< 60 000 din	125			
Mesto stanovanja				
- kuća	171	1,08	0,68-1,72	0,739
- stan	129			
Broj ukućana				
≥ 2	167	0,79	0,49-1,26	0,319
< 2	133			

U pogledu demografskih karakteristika pacijenata sa PB, pokazano je da su bolesnici sa 62 ili više godina imali 1,7 puta veću šansu da dožive pad nego oni koji su bili mlađi. S druge strane, ova analiza je pokazala da obrazovanje i mesečni prihod po domaćinstvu predstavljaju protektivne faktore za pad. Naime, obrazovanje u trajanju od 12 i više godina umanjuje šansu da pacijent padne za 42%, dok mesečni prihod po domaćinstvu u visini od 60 000 din i više umanjuje šansu za pad za 44%.

Tabela 29. Rizik za pad u odnosu na navike ispitanika sa PB: rezultati univarijantne logističke regresije

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Pušački status - pušač - ostalo	36 264	0,63	0,31-1,26	0,194
Konзумiranje alkohola - da - ne	85 215	0,87	0,52-1,45	0,601
Ranije bavljene sportom - da - ne	82 218	0,36	0,21-0,60	0,001
Sadašnja rekreacija - da - ne	24 276	1,12	0,47-2,65	0,794

Na tabeli 29 su prikazani rezultati univarijantne logističke regresije, kada su za nezavisne varijable uzete navike (pušenje, konzumiranje alkohola, ranije bavljenje sportom i sadašnja rekreacija), dok je zavisna varijabla bilo postojanje pada u periodu od 6 meseci pre testiranja.

U ovom odeljku su sve ispitivane varijable prvobitno bile organizovane kao dihotomno obeležje, dok je pušački status podeljen u dve kategorije: u jednoj su bili sadašnji pušači, a u drugoj bivši pušači i nepušači.

Univarijantnom logističkom regresijom je pokazano, da je među navikama, ranije bavljenje sportom predstavljalo protektivni faktor, odnosno da smanjuje verovatnoću pada za 64%. Lična anamneza i terapija drugih hroničnih bolesti osim PB je takođe analizirana u zasebnom odeljku. Obe varijable su pretvorene u dihotomno obeležje, pri čemu je za *cut-off* vrednost uzeta medijana broja bolesti i broja lekova (bez terapije za PB).

Varijable „druge hronične bolesti” i njihova terapija su pretvorene u dihotomno obeležje, pri čemu je za *cut-off* vrednost uzeta medijana broja bolesti i broja lekova (bez terapije za PB).

Univarijantna logistička analiza nije izdvojila ni jedan od ova dva faktora kao značajan za predviđanje padova među ispitanicima sa PB (tabela 30).

Tabela 30. Rizik za pad u odnosu na ličnu anamnezu ispitanika sa PB: rezultati univarijantne logističke regresije

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Postojanje drugih hroničnih bolesti				
> 1	67	0,98	0,56-1,71	0,955
≤ 1	233			
Broj lekova bez onih za PB				
≥ 2	185	0,85	0,52-1,38	0,517
< 2	115			

Na tabeli 31 su prikazani rezultati univarijantne logističke regresije, kada su kao nezavisne varijable uzete kliničke karakteristike pacijenata sa PB (dužina trajanja bolesti, broj lekova za PB, FES, SADS, HDRS, HARS, NFOG, HY, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4 i ukupni UPDRS), dok je zavisna varijabla bilo postojanje pada u periodu od 6 meseci pre testiranja.

Sve ispitivane varijable, u osnovi numeričke, su pretvorene u dihotomna obeležja tako što je *cut-off* vrednost za svaki parametar predstavljao medijanu opsega za odabrani skor.

Univarijantna logistička regresija je pokazala da su sve varijable, izuzev HARS, statistički značajno povezane sa padovima u PB (tabela 31).

Pacijenti koji uzimaju manje od 3 leka dnevno u terapiji PB imaju 83% manje šanse da dožive pad u odnosu na one koji uzimaju 3 ili više lekova. Takođe, ispitanici koji boluju 6 ili više godina od PB su imali 3 puta veću šansu da padnu nego oni koji su bolovali kraće.

Na skali za rizik od pada, vrednost ukupnog FES skor veća ili jednaka 45 pokazuje da bolesnici imaju 4 puta veću šansu da padnu nego oni sa nižim skorom.

Tabela 31. Rizik za pad u odnosu na kliničke karakteristike ispitanika sa PB: rezultati univarijantne logističke regresije

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Broj lekova za PB ≥ 3 < 3	157 143	0,17	1,08-2,76	0,021
Dužina PB ≥ 6 godina < 6 godina	154 146	3,05	1,89-4,95	0,001
FES skor ≥ 45 < 45	142 158	4,05	2,45-6,67	0,001
SADS skor ≥ 56 < 56	147 153	4,00	2,44-6,57	0,001
HDRS skor ≥ 11 < 11	146 154	2,01	1,26-3,22	0,004
HARS skor ≥ 5 < 5	162 138	1,46	0,92-2,33	0,108
NFOG skor ≥ 1 < 1	110 190	1,85	1,13-3,03	0,015
HY ≥ 2 < 2	230 70	2,14	1,25-3,69	0,006
UPDRS 1 skor ≥ 9 < 9	135 165	2,52	1,55-4,09	0,001
UPDRS 2 skor ≥ 16 < 16	119 181	2,57	1,56-4,24	0,001
UPDRS 3 skor ≥ 42 < 42	117 183	1,79	1,10-2,92	0,018
UPDRS 4 skor ≥ 3 < 3	116 184	2,11	1,29-3,47	0,003
Ukupni UPDRS ≥ 69 < 69	116 184	3,37	2,01-5,66	0,001

Sličan efekat je primećen i u pogledu SADS skora, gde pacijenti sa ukupnim skorom 56 i više, imaju 4 puta veću verovatnoću da padnu nego oni sa nižim skorom.

Pacijenti koji imaju HDRS skor 11 i više, imali su 2 puta veću šansu da dožive pad, nego oni koji su imali skor niži od 11.

Pacijenti koji su navodili postojanje *freezing-a* imali su 1,8 puta veću šansu da padnu nego ispitanici bez *freezing-a*.

Oni pacijenti koji su imali kasnije stadijume bolesti (HY 2 i više), imali su 2,1 puta veću verovatnoću da dožive pad nego oni u dva rana stadijuma bolesti.

Nemotorni fenomeni na UPDRS skali (UPDRS 1) sa vrednošću 9 i višom su činili da pacijenti sa PB imaju 2,5 veću šansu da padnu, u odnosu na one koji imaju manji skor.

Slično, skor UPDRS 2, odnosno motorni aspekti dnevnih aktivnosti prema oceni pacijenta, sa vrednošću 16 i više su pokazali da ovi pacijenti imaju 2,5 veću verovatnoću da dožive pad nego ispitanici sa nižim skorom.

Ispitanici sa motornim skorom (UPDRS 3) od 42 i višim imali su 1,8 puta veću šansu da padnu nego oni sa boljom motorikom.

Pacijenti sa diskinezijama (UPDRS 4), odnosno skorom 3 i više, imali su 2,1 put više šanse da padnu nego oni sa manjim skorom ili bez diskinezija.

Na kraju, pacijenti sa ukupnim UPDRS skorom od 69 i više, imali su 3,4 puta veću verovatnoću za pad nego oni sa nižim skorom (tabela 31).

Sve varijable koje su u univarijantnoj regresionoj analizi pokazale povezanost sa padom na nivou statističke značajnosti ($p < 0,05$) ušle su u multivarijantni regresioni model.

Na osnovu ovog multivarijantnog modela, pokazano je da su dužina PB, SADS skor i ukupni UPDRS skor nezavisni prediktori pada, dok je ranije bavljenje sportom protektivni faktor za nastanak pada kod pacijenata sa PB (tabela 32).

Multivarijantna logistička regresija je pokazala da pacijenti koji boluju 6 ili više godina od PB imaju skoro 2 puta veću šansu da padnu nego oni koji boluju kraće.

Ispitanici koji na skali SADS imaju skor 56 i više, imaju 3 puta veću šansu za pad nego oni koji imaju niži skor.

Tabela 32. Rizik za pad ispitanika sa PB: rezultati multivarijantne logističke regresije

Varijabla	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Dužina PB \geq 6 godina	1,97	1,14-3,42	0,010
SADS skor \geq 56	3,00	1,65-5,32	0,001
Ukupni UPDRS \geq 69	12,90	2,71-61,35	0,001
Ranije bavljenje sportom	0,41	0,23-0,73	0,003

Ukupni UPDRS skor je na osnovu multivarijantnog modela pokazao najveću meru efekta, i to tako da ispitanici sa vrednostima ovog skora od 69 i više imaju skoro 13 puta veću verovatnoću da dožive pad u odnosu na one koji imaju niži skor (tabela 32).

S druge strane, ovaj model je zabeležio da pacijenti sa PB koji su se ranije bavili sportom imaju 59% manju šansu da dožive pad.

U kohortu za praćenje je ukupno bilo uvršćeno 120 pacijenata koji nisu doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja. Planirano je da se svaki ispitanik isprati 12 meseci. Prvi ispitanik u kohorti je regrutovan 15.08.2011. dok je poslednji regrutovan 15.12.2012. godine. Shodno tome, praćenje bolesnika u kohorti će biti završeno 15.12.2013. Presek kohorte koja je praćena tokom perioda od godinu dana je napravljen na dan 01.05.2013. Od ukupno 120 pacijenata koji su praćeni, 78 bolesnika je bilo ispraćeno planiranih 12 meseci do ovog datuma. Preostalih 42 se i dalje prate, pri čemu je u trenutku preseka 7 bolesnika praćeno 11 meseci, 2 su praćena 10 meseci, po 3 pacijenta su praćena 9 i 8 meseci, 5 je praćeno 7 meseci, jedan pacijent je praćen 6 meseci, dok je njih 15 praćeno 5 meseci. U toku praćenja od godinu dana, 1 pacijent je preminuo nakon 11 meseci, sa 7 pacijenata se nije mogao uspostaviti kontakt nakon prvog telefonskog kontakta, dok se sa 4 pacijenta uopšte nije mogao uspostaviti telefonski kontakt nakon testiranja.

Tabela 33. Distribucija pacijenata koji su praćeni tokom perioda od godinu dana prema učestalosti padova

Broj padova	Broj pacijenata	%
1	18	48,6
2	9	24,3
3	3	8,1
4	3	8,1
6	1	2,7
10	1	2,7
15	1	2,7
17	1	2,7

Tokom perioda praćenja pad je zabeležen kod 37 od 120 bolesnika. Prema tome, prevalencija padova u kohorti pacijenata sa PB je 30,8% ($37/120 \times 100 = 30,8\%$). Ovih 37 bolesnika je ukupno navelo 105 padova. Međutim, padovi su se događali različitom učestalošću. Na tabeli 33 je prikazna distribucija učestalosti padova među pacijentima koji su praćeni tokom godinu dana.

Skoro polovina bolesnika (48,6%) je doživela samo jedan pad tokom perioda praćenja. Duplo manje bolesnika (24,3%) je imalo 2 pada, dok je 3 i više padova bilo zabeleženo kod 27,1% pacijenata. Najveći broj padova kod jednog pacijenta bio je 17 u toku jedne godine praćenja.

Na tabeli 34 se nalazi opšta stopa incidencije za padove i specifične stope po polu. Ukupno je zabeleženo 105 padova tokom posmatranog perioda kod bolesnika sa PB. Stopa incidencije padova je iznosila 8,9/100 pacijenata-meseci praćenja. U pogledu pola, primećeno je da je stopa padova kod muškaraca (10,3/100 pacijenata-meseci praćenja) bila skoro 2 puta veća nego kod žena (5,5/100 pacijenata-meseci praćenja).

Tabela 34. Opšta stopa incidencije i specifične stope prema polu za padove tokom perioda praćenja

Varijabla	Broj padova	Broj pacijenata-meseći praćenja	Stopa incidencije padova na 100 pacijenata-meseći
Oba pola zajedno	105	1179	8,9
Muški pol	86	836	10,3
Ženski pol	19	343	5,5

Kada su padovi među bolesnicima analizirani prema HY stadijumu (tabela 35), najniža stopa incidencije padova je primećena kod bolesnika u HY 1,5 stadijumu (2,0/100 pacijenata-meseći praćenja), zatim HY 2 (2,4/100 pacijenata-meseći praćenja), HY 3 (3,6/100 pacijenata-meseći praćenja), HY 1 (3,8/100 pacijenata-meseći praćenja), dok je najviša stopa zabeležena u stadijumu HY 2,5 (5,4/100 pacijenata-meseći praćenja).

Tabela 35. Stratum-specifične stope padova prema HY stadijumu tokom perioda praćenja

Varijabla	Broj padova	Broj pacijenata-meseći praćenja	Stopa incidencije padova na 100 pacijenata-meseći
HY 1	3	79	3,8
HY 1,5	2	98	2,0
HY 2	13	548	2,4
HY 2,5	10	186	5,4
HY 3	4	110	3,6

Na tabeli 36 su prikazane karakteristike padova koji su pacijenti sa PB doživeli u toku jednogodišnjeg perioda praćenja.

Padovi su se češće dešavali unutar kuće ili prostorije (61,0%) nego izvan (41,0%). Pacijenti su najčešće padali u jutarnjim i prepodnevničkim časovima (48,6%), a najmanje u toku noći (3,8%). Sledstveno tome, većina padova (80,0%) se dogodila na dnevnoj svetlosti, dok se samo 4,8% padova dogodio u mraku.

Tabela 36. Karakteristike padova među bolesnicima koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Procenat (%)
Mesto	
- unutra	61,0
- napolju	41,0
Vreme	
- ujutru i pre podne	48,6
- popodne	37,1
- uveče	10,5
- noću	3,8
Osvetljenje	
- dnevno	80,0
- veštačko	15,2
- mrak	4,8
Vrsta obuće	
- zatvorene papuče	33,3
- ravne cipele	21,0
- bos(a)	20,0
- patike	13,3
- otvorene papuče	8,6
- sandale	2,9
- cipele na štiklu	1,0
Uzrok pada	
- slabost nogu	21,0
- proklizavanje	19,0
- spoticanje	14,3
- vrtoglavica/nesvestica	11,4
- <i>freezing</i>	10,5
- latero/antero/retropulzija	9,5
- gubitak ravnoteže	8,6
- drugo	5,7
Pomoć pri ustajanju	
- da	78,2
- ne	21,8
Osoba koja je pomogla da ustanu	
- član porodice	82,6
- prijatelj, komšija, kolega	8,7
- lekar/hitna pomoć	8,7
Lekarska intervencija	
- da	3,0
- ne	97,0
Hospitalizacija	
- da	1,0
- ne	99,0

Ispitanici koji su praćeni godinu dana su prilikom pada najčeće nosili zatvorene papuće (33,3%), ravne cipele (21,0%) ili su bili bos (20,0%), dok su najređe nosili cipele na štiklu (1,0%).

U pogledu uzroka pada, najčeće je navedena slabost nogu (21,0%) i proklizavanje (19,0%). Proklizavanje se događalo na snegu, travi, mokrom trotoaru ili stepenicama i prilikom ulaska i izlaska iz kade. Padovi su najređe bili posledica iznenadnog gubitka ravnoteže (8,6%). Takođe, u kategoriji drugih uzroka (5,7%) su svrstane sledeće okolnosti: pad iz kreveta usled živog sna/noćne more, zbog lomljenja stepenica pod nogama, naglog koćenja u autobusu i iznendanog savijanja stolice.

Većina padova (72,8%) je zahtevala pomoć prilikom ustajanja. U takvim situacijama najčeće su pomogli članovi porodice (82,6%), zatim komšije (8,7%), dok je hitna pomoć intervenisala kod 8,7% pacijenata.

Zbog posledica i karakteristika pada, lekarska intervencija je zahtevana u 3,0% svih padova tokom jednogodišnjeg praćenja. Samo jedan pad (1,0%) je zahtevao hospitalizaciju (tabela 36).

Na tabeli 37 su prikazani ishodi padova i lokalizacija povrede nakon pada koji se desio tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

Neku vrstu povrede kao posledicu pada je navelo 14,3% ispitanika. Najčeće zabeležene povrede su bile kontuzija (70,6%), a najređe frakture (11,8%). Najčeća lokalizacija kontuzije je bila na kolenu (41,2%).

Tabela 37. Ishodi padova i lokalizacija povrede među pacijentima sa PB koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Procenat (%)
Postojanje povrede	
- da	14,3
- ne	85,4
Vrsta povrede	
- kontuzija	70,6
- ogrebotina/oguljotina	17,6
- fraktura	11,8
Lokalizacija kontuzije	
- koleno	41,2
- ruka	17,6
- kuk	5,9
- sakralni predeo kičme	5,9
Lokalizacija frakture	
- radijus	5,9
- femur	5,9

Od svih ishoda padova, fraktura se dogodila u 2 slućaja. Dakle, tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, fraktura je bila ishod u 1,9% padova ($2/105 \times 100 = 1,9\%$), odnosno kod 5,5% bolesnika ($2/37 \times 100 = 5,5\%$).

Stope incidencije fraktura tokom godinu dana praćenja su prikazane na tabeli 38. Opšta stopa incidencije fraktura je iznosila 0,2/100 pacijenata-meseci praćenja ($2/1179 \times 100 = 0,2/100$ pacijenata-meseci praćenja). Frakture su zabeležene samo kod ženskog pola (0,6/100 pacijenata-meseci praćenja) (tabela 38).

Tabela 38. Opšta stopa incidencije fraktura i stope fraktura specifićne prema polu tokom godinu dana praćenja

Varijabla	Broj fraktura	Broj pacijenata-meseci praćenja	Stopa incidencije fraktura na 100 pacijenata-meseci
Oba pola zajedno	2	1179	0,2
Muški pol	0	836	0
Ženski pol	2	343	0,6

Po jedna fraktura se dogodila u HY 2,5 ($1/186 \times 100 = 0,5/100$ pacijenata-meseci praćenja) i HY 3 ($1/110 \times 100 = 0,9/100$ pacijenata-meseci praćenja) stadijumu. U ostalim HY stadijumima stopa incidencije frakura je bila 0 (tabela 39).

Tabela 39. Stratum-specifične stope fraktura prema HY stadijumu

Varijabla	Broj fraktura	Broj pacijenata-meseci praćenja	Stopa incidencije fraktura na 100 pacijenata-meseci
HY 1	0	79	0
HY 1,5	0	98	0
HY 2	0	548	0
HY 2,5	1	186	0,5
HY 3	1	110	0,9

Obe osobe kod kojih je dijagostikovana fraktura su bile ženskog pola. Prva pacijentkinja je bila u stadijumu HY 2,5 i kod nje je fraktura bila lokalizovana na levoj podlaktici tj. radijusu (dijagnoza: *fractura radii loco typico*). Nastala je kao posledica odrona zemlje sa zemljanih stepenica kojima se pacijentkinja pela. Lekarska intervencija je uključila plasiranje i nošenje gipsa u periodu od 6 nedelja. Nakon skidanja gipsa, pacijentkinja je navela ograničenu pokretljivost zahvaćene podlaktice i ručja.

Učestalost frakture radijusa kao ishoda svih padova tokom praćenje je bila 0,9% ($1/105 \times 100=0,9\%$). Prevalencija pacijenata sa frakturom radijusa nakon pada je bila 2,7% ($1/37 \times 100=2,7\%$).

Druga pacijentkinja je bila u HY 3 stadijumu. Fraktura je bila lokalizovana u zglobu levog kuka, pri čemu je bio slomljen vrat butne kosti, dok je zglobna čašica (lat. *acetabulum*) bila smrskana. Istovremeno, pacijentkinja je imala kontuziju leve ruke. Pad se dogodio kao posledica lateropulzije. Fraktura je hirurški zbrinuta, pri čemu je pacijentkinja provela 20 dana u intenzivnoj nezi, od ukupno 57 dana koliko je bila hospitalizovana. U toku hospitalizacije, razvila je 4 dekubitusa. Nakon otpusta iz bolnice bolesnica je nastavila da hoda uz hodalicu, koja joj pre pada nije bila potrebna.

Učestalost frakture kuka kao ishoda svih padova tokom praćenje je bila 0,9% ($1/105 \times 100=0,9\%$). Prevalencija pacijenata sa frakturom kuka nakon pada je bila 2,7% ($1/37 \times 100=2,7\%$)

Tabela 40. Karakteristike one situacije u kojoj su pacijenti zamalo doživeli pad ali su uspeli da održe ravnotežu tokom jednogodišnjeg praćenja

Varijabla	Procenat (%)
Uzrok	
- spoticanje	37,2%
- latero/antero/retropulzija	25,5%
- vrtoglavica/nesvestica	18,1%
- <i>freezing</i>	8,5%
- proklizavanje	5,3%
- drugi razlog gubitka ravnoteže	5,3%
Osvetljenje	
- dnevno	90,4 %
- veštačko	9,6%
Način na koji je izbegao/izbegla pad	
- pridržavanjem za objekte u blizini	60,6%
- pridržavanjem drugog lica	9,6%
- samostalno održanje ravnoteže	29,8%

U pogledu situacije da zamalo padnu tokom jednogodišnjeg praćenja, 46,2% pacijenata sa PB je navelo da je doživelo takvu okolnost. Među pacijentima koji su doživeli pad tokom praćenja, njih 28 (75,7%) je navelo da se našlo u situaciji da zamalo padnu.

Na tabeli 40 se nalaze karakteristike situacije u kojoj su praćeni ispitanici umalo doživeli pad. Aktivnost koja je najčešće prethodila ovakvoj situaciji je bila spoticanje (37,2%) i to najčešće o stepenik, ivičnjak ili neku prepreku na putu usled nedovoljnog podizanja stopala od podloge. Drugi najčešći uzrok ove situacije je bila latero/antero/retropulzija (25,5%). Pacijenti sa PB su se najređe našli u situaciji da zamalo padnu usled proklizavanja (5,3%) obično na klizavom trotoaru i u kadi, dok su drugi razlozi gubitka ravnoteže (5,3%) uključivali oblačenje odeće stojeći na jednoj nozi i istežanje da bi se dohvatio udaljeni predmet.

Situacija da pacijent sa PB zamalo padne se uglavnom dešavala na dnevnoj svetlosti (90,4%), odnosno u toku dana. Ispitanici su najčešće izbegavali pad (60,6%) tako što su se pridržali za predmete/objekte u blizini (nameštaj, zid, ograda, automobili). Takođe, skoro trećina (29,8%) je uspevala samostalno da održi ravnotežu tako što bi zastali ili napravili više koraka. Najređe je bolesnicima bila potrebna pomoć drugog lica (9,6%) kako bi izbegli pad.

Na tabeli 41 su prikazane sociodemografske karakteristike pacijenata koji su praćeni tokom jednogodišnjeg perioda.

Tabela 41. Pol, uzrast, bračno stanje, školska sprema, zaposlenost, mesečni prihod, mesto stanovanja i broj ukućana pacijenata sa PB koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Padali tokom praćenja (N=37)	Nisu padali tokom praćenja (N=83)	Vrednost testa	p
Pol				
- muški	25	56	$\chi^2=1,000$	0,587
- ženski	12	28		
Uzrast (godine)*	60,7±7,8	58,7±10,9	Z= -0,006	0,995
Bračno stanje				
- neoženjen/neudata	3	5	$\chi^2=0,357$	0,055
- oženjen/udata	31	66		
- razveden/a	1	5		
- udovac/udovica	2	8		
Školska sprema				
- osnovna	5	13	$\chi^2=7,951$	0,159
- srednja	17	39		
- viša i visoka	15	32		
Zaposlenost				
- da	8	20	$\chi^2=0,592$	0,744
- ne	3	4		
- penzioner	26	60		
Mesečni prihod po domaćinstvu (din)*	70.000 ± 37.400	78.000 ± 37.300	Z= -1,058	0,290
Mesto stanovanja				
- kuća	26	44	$\chi^2=3,188$	0,203
- stan	11	40		
Broj ukućana*	2,1±1,3	2,1±1,5	Z= -0,212	0,832

*prosečne vrednosti±standardna devijacija (SD)

Od ukupno 120 bolesnika sa PB koji su praćeni tokom godinu dana, 80 (66,7%) su bili muškarci, a 40 (33,3%) žene. Odnos polova je bio 2:1. Prosečan uzrast ispitanika u kohorti je bio $59,9 \pm 10,1$ godina, pri čemu je najmlađi ispitanik imao 29, a najstariji 79 godina.

Pacijenti iz kohorte su podeljeni u dve grupe: na one koji su doživeli pad tokom perioda praćenja i na one koji nisu. Dve trećine pacijenata koji su doživeli pad su činile osobe muškog pola (67,6%), dok su jednu trećinu (32,4%) činile osobe ženskog pola.

Pacijenti koji su doživeli pad su bili nešto stariji ($60,7 \pm 7,8$ godina) u odnosu na one koji nisu doživeli pad ($58,7 \pm 10,9$ godina).

Većina bolesnika (80%) je bila u braku, dok je manja proporcija onih koji su samci (6,7%), razvedeni (5,0%) ili udovci (8,3%).

Najviše pacijenata su po obrazovanju bili sa srednjom stručnom spremom (45,8%), zatim sa višom i visokom (39,2%), dok ih je najmanje bilo samo sa završenom osnovnom školom (15,0%).

Većina su bili penzioneri (70,8%), zatim zaposleni (23,4%), a najmanje je bilo nezaposlenih lica (5,8%).

Nešto veći mesečni prihod po domaćinstvu je dokumentovan među pacijentima koji nisu doživeli pad tokom perioda praćenja (78.000 ± 37.300 dinara) u odnosu na one koji su pali (70.000 ± 37.400 dinara).

Više od polovine pacijenata živi u kući (57,5%), a nešto manje u stanu (42,5%), a obe grupe ispitanika žive sa podjednakim brojem ukućana (2,1).

U pogledu osnovnih demografskih karakteristika nije primećena razlika ni u jednoj od posmatranih varijabli (pol, prosečan uzrast, bračno stanje, školska sprema, zaposlenost, mesečni prihod po domaćinstvu, broj ukućana) (tabela 42).

Na tabeli 42 prikazane su navike ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana. U kohorti pacijenata koja je praćena, oko polovine ispitanika (53,3%) su nepušači, trećina (30,0%) su bivši pušači, dok su ostalih 15,0% pušači.

Većina (70,0%) nije konzumirala alkohol. Uočena je statistički značajna razlika u pogledu konzumiranja alkohola među onima koji su padali i onima koji nisu (tabela 42).

Nešto više od polovine pacijenata (56,7%) bavila se sportom pre početka bolesti. Velika većina bolesnika (92,5%) sada ne upražnjava ni jedan vid rekreacije (tabela 42).

Tabela 42. Navike ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Padali tokom praćenja (N=37)	Nisu padali tokom praćenja (N=83)	Vrednost testa	p
Pušački status				
- pušač	8	10	$\chi^2=3,691$	0,158
- nepušač	16	49		
- bivši pušač	13	23		
Konzumacija alkohola				
- da	6	30	$\chi^2=4,354$	0,028
- ne	31	54		
Ranije bavljenje sportom				
- da	16	52	$\chi^2=0,638$	0,276
- ne	21	32		
Sadašnje bavljenje rekreacijom				
- da	1	8	$\chi^2=1,653$	0,185
- ne	36	76		

Analiziranjem navika pacijenata koji su praćeni, uočeno je da nema razlike u pušačkom statusu, ranijem bavljenjem sportom i sadašnjim bavljenjem rekreacijom između onih koji su padali i onih koji nisu doživeli pad. S druge strane, primećeno je da ima statistički značajno više onih koji ne konzumiraju alkohol (tabela 42).

Tabela 43. Broj hroničnih bolesti i lekova koji ne uključuju terapiju PB među pacijentima koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Padali tokom praćenja (N=37)	Nisu padali tokom praćenja (N=83)	Vrednost testa	p
Broj hroničnih* bolesti	0,7±0,8	0,9±1,0	Z= -0,559	0,576
Broj lekova*	1,3±1,7	1,1±1,4	Z= -0,178	0,859

*prosečne vrednosti±SD

U pogledu postojanja drugih hroničnih bolesti, primećena je nešto veća učestalost među pacijentima koji nisu padali ($0,9 \pm 1,0$) u odnosu na one koji su padali ($0,7 \pm 0,8$). Međutim, oni koji su pali tokom perioda praćenja koristili su nešto više lekova ($1,3 \pm 1,7$) od onih koji nisu pali ($1,1 \pm 1,4$). Nije primećena razlika između onih koji su padali tokom praćenja i onih koji nisu, u pogledu pratećih hroničnih bolesti i odgovarajuće terapije (tabela 43).

Na tabeli 44 su prikazane kliničke karakteristike pacijenata sa PB koji su praćeni godinu dana.

Tabela 44. Kliničke karakteristike pacijenata sa PB koji su praćeni godinu dana

Varijabla	Padali tokom praćenja (N=37)	Nisu padali tokom praćenja (N=83)	Vrednost testa	p
Uzrast na početku bolesti (godine)*	54,3±8,4	52,7±13,4	Z= -0,501	0,616
Dužina bolesti*	6,3±4,7	6,1±9,4	Z= -1,501	0,123
Broj lekova za PB*	2,5±1,2	2,6±1,2	Z= -1,134	0,257
UPDRS 1*	7,8±4,5	8,1±5,7	Z= -0,294	0,769
UPDRS 2 *	15,2±6,8	13,2±7,6	Z= -2,198	0,028
UPDRS 3 *	36,8±13,5	39,2±16,3	Z= -0,019	0,985
UPDRS 4 *	3,0±2,5	2,4±3,6	Z= -2,158	0,031
Ukupan UPDRS *	57,1±20,7	56,9±24,4	Z= -0,913	0,361
HY *	2,2±0,5	2,1±0,4	Z= -1,643	0,100
FES *	41,3±20,8	33,5±19,4	Z= -3,245	0,001
SADS *	54,7±21,2	43,2±19,5	Z= -2,169	0,030
Prisustvo <i>freezing</i> -a				
- da	14	20	$\chi^2 = 0,122$	0,074
- ne	22	64		
NFOG skor prilikom <i>freezing</i> a*	19,5±4,1	15,7±6,5	Z= -1,545	0,122
HDRS *	12,4±7,7	10,0±7,4	Z= -2,186	0,029
HARS *	7,9±6,7	5,3±5,7	Z= -2,213	0,027

*prosečne vrednosti±SD; UPDRS-skala za procenu funkcionisanja u PB; HY-stadijum PB po Henovoj i Jaru; FES-skor za procenu rizika od pada; SADS-skor za samoprocenu onesposobljenosti; NFOG-skor za procenu težine *freezing*-a; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Analiziranjem kliničkih karakteristika pacijenata koji su praćeni godinu dana, primećeno je da su UPDRS 2, UPDRS 4, FES, SADS, HDRS i HARS skorovi visoko statistički značajno viši kod pacijenata koji su doživeli pad u odnosu na one koji nisu padali (tabela 44). S druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u uzrastu na početku bolesti, dužini bolesti, broju lekova za PB, UPDRS 1, UPDRS 3, ukupnom UPDRS skor, HY stadijumu, prisustvu *freezing*-a i NFOG skor (tabela 44).

Takođe, nije pokazana statistički značajna razlika u skorovima kliničkih karakteristika među pacijentima koji su padali različitom učestalošću (tabela 45).

Tabela 45. Vrednosti skorova kliničkih karakteristika u odnosu na učestalost pada među pacijentima sa PB koji su praćeni tokom godinu dana

Varijabla	1 pad (N=18)	2 pada (N=9)	≥ 3 pada (N=10)	p
Dužina bolesti*	6,0±4,5	6,9±5,0	6,2±4,6	0,895
FES*	33,5±17,6	52,4±16,1	40,1±21,9	0,056
SADS*	51,4±20,1	65,2±17,2	52,2±22,0	0,222
HY*	2,0±0,5	2,3±0,6	2,2±0,6	0,478
UPDRS 1*	7,6±4,9	8,3±5,1	8,4±3,4	0,900
UPDRS 2*	14,1±7,5	18,5±7,8	15,1±8,6	0,413
UPDRS 3*	36,1±12,9	37,0±10,5	35,2±18,2	0,970
UPDRS 4*	1,7±2,2	3,5±2,4	4,2±2,5	0,62
Ukupni UPDRS*	53,9±19,7	61,1±13,8	56,5±29,3	0,763
NFOG*	6,3±9,4	8,3±10,3	10,5±11,4	0,584
HDRS*	10,1±6,2	14,3±6,7	14,0±9,4	0,265
HARS*	6,7±5,9	9,1±5,7	7,7±7,4	0,651

*prosečne vrednosti±SD; UPDRS-skala za procenu funkcionisanja u PB; HY-stadijum PB po Henovoj i Jaru; FES-skor za procenu rizika od pada; SADS-skor za samoprocenu onesposobljenosti; NFOG-skor za procenu težine *freezing*-a; HDRS-Hamiltonova skala depresivnosti; HARS-Hamiltonova skala anksioznosti

Na tabeli 46 su prikazani skorovi kvaliteta života bolesnika koji su praćeni godinu dana u odnosu na postojanje pada tokom perioda praćenja.

U grupi bolesnika koji nisu doživeli pad tokom perioda praćenja, primećene su više vrednosti skorova svih domena, kompozitnih skorova i ukupan skor kvaliteta života nego kod pacijenata koji nisu doživeli pad (tabela 46).

Najviši skorovi među bolesnicima koji nisu padali tokom praćenja su dobijeni za domene bola ($78,5 \pm 29,2$) i socijalnog funkcionisanja ($76,3 \pm 29,4$). Među bolesnicima koji su doživeli pad tokom perioda praćenja, najviši skorovi su zabeleženi u domenu onesposobljenosti zbog emocionalnih problema ($68,5 \pm 39,0$) i u domenu socijalnog funkcionisanja ($67,0 \pm 31,4$). Sledstveno tome, ovi aspekti su imali najmanji uticaj u narušavanju kvaliteta života pacijenata sa PB koji su bili praćeni tokom godinu dan.

Tabela 46. Skorovi kvaliteta života SF-36 kod ispitanika sa PB

Domeni SF-36	Padali tokom praćenja (N=37)*	Nisu padali tokom praćenja (N=83)*	F vrednost testa	p
Fizičko zdravlje (PH)	56,8 ± 28,5	71,5 ± 28,1	6,90	0,010
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (RP)	36,8±37,5	39,1±4,27	7,17	0,008
Bol (BP)	63,5±28,3	78,5±29,2	6,80	0,010
Opšte zdravlje (GH)	37,9±19,0	46,1±19,8	4,36	0,039
Vitalnost (VT)	43,2±16,2	52,8±17,2	8,12	0,005
Socijalno funkcionisanje (SF)	67,0±31,4	76,3±29,4	2,40	0,124
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema (RE)	68,5±39,0	72,2±38,0	0,24	0,628
Mentalno zdravlje (MH)	62,7±17,1	68,7±15,1	3,71	0,057
Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS)	48,7±20,3	63,4±18,3	12,30	0,001
Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MSC)	60,3±21,5	67,5±18,03	3,45	0,066
Ukupan skor kvaliteta života (TQL)	54,5±19,6	65,4±17,8	8,90	0,003

*prosečne vrednosti±SD

S druge strane, najniži skorovi kvaliteta života su dobijeni u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja (prosečan skor od $39,1 \pm 4,27$ zabeležen je među pacijentima koji nisu pali, dok je prosečan skor od $36,8 \pm 37,5$ zabeležen među onima koji su pali). Takođe, pacijenti koji su doživeli pad tokom perioda praćenja nižim skorom, od $37,9 \pm 19,0$, su ocenili domen opšteg zdravlja. Stoga su ovi aspekti imali najveći uticaj u narušavanju kvaliteta života obolelih od PB koji su bili praćeni tokom vremenskog perioda od godinu dana.

Statistički značajno viši skorovi su primećeni u domenima fizičkog zdravlja, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, bola, opšteg zdravlja i vitalnosti kod pacijenata koji nisu doživeli pad tokom perioda praćenja (tabela 46).

U pogledu kompozitnih skorova, primećeno je da je kod obe grupe kompozitni skor mentalnog zdravlja bio viši od kompozitnog skora fizičkog zdravlja. Međutim, statistički značajno viša vrednost je primećena samo u vrednosti kompozitnog skora fizičkog zdravlja, i to kod onih pacijenata koji nisu padali tokom praćenja. Nije pokazna statistički značajna razlika u vrednostima kompozitnog skora mentalnog zdravlja (tabela 46).

Ukupan skor kvaliteta života je bio statistički značajno viši kod onih bolesnika koji nisu doživeli pad tokom perioda praćenja ($65,4 \pm 17,8$) u odnosu na one koji su u istom periodu pali ($54,5 \pm 19,6$) (tabela 46).

Na tabeli 47 su prikazani rezultati univarijantne logističke regresije, gde je zavisna varijabla bila postojanje pada tokom perioda praćenja dok su nezavisne varijable bile demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, bračno stanje, godine školovanja, zaposlenje, mesečni prihod po domaćinstvu, mesto stanovanja i broj ukućana).

Svaka ispitivana varijabla je pretvorena u dihotomno obeležje, pri čemu je za numeričku *cut-off* vrednost uzeta medijana, a za atributivnu onaj parametar koji je pokazao najveću proporciju ispitanika.

U pogledu demografskih karakteristika pacijenata sa PB, rezultati logističke regresione analize su pokazali da ni jedna od ispitivanih demografskih karakteristika ispitanika sa PB nije imala značajnu prognostičku vrednost u predviđanju verovatnoće pada u posmatranom vremenskom periodu (tabela 47).

Tabela 47. Rizik za pad u odnosu na demografske karakteristike ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Pol				
- muški	80	1,00	0,44-2,29	1,000
- ženski	40			
Uzrast				
≥ 60 godine	66	1,03	0,47-2,26	0,936
< 60 godine	54			
Bračno stanje				
- oženjen/udata	95	1,13	0,43-3,00	0,806
- ostalo	25			
Godine škole				
≥ 12 godina	93	0,660	0,27-1,63	0,367
< 12 godina	27			
Zaposlenje				
- u penziji	85	0,827	0,39-2,13	0,909
- ostalo	35			
Mesečni prihod po domaćinstvu				
≥ 70 000 din	62	0,77	0,35-1,70	0,524
< 70 000 din	58			
Mesto stanovanja				
- kuća	67	1,90	0,85-4,30	0,120
- stan	53			
Broj ukućana				
≥ 2	71	1,32	0,59-2,97	0,491
< 2	49			

Na tabeli 48 su prikazani rezultati univarijantne logističke regresije, kada su analizirane navike ispitanika (pušenje, konzumacija alkohola, ranije bavljenje sportom i sadašnja rekreacija) kao nezavisne varijable, dok je zavisna varijabla bilo postojanje pada tokom praćenja od godinu dana.

Sve ispitivane varijable su bile predstavljene u formi dihotomnog obeležja, dok je pušački status podeljen u dve kategorije na sledeći način: u jednoj su bili sadašnji pušači, a u drugoj bivši pušači i nepušači.

Univarijantnom logističkom regresijom je pokazano da ni jedna ispitivana navika nema statističke značajnosti u nastanku pada kod pacijenata sa PB koji su praćeni tokom godinu dana (tabela 48).

Tabela 48. Rizik za pad u odnosu na navike ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Pušački status - pušač - ostalo	18 102	2,11	0,76-5,90	0,153
Konzumiranje alkohola - ne - da	84 36	2,78	1,04-7,43	0,062
Ranije bavljenje sportom - da - ne	47 73	1,385	0,62-3,08	0,425
Sadašnja rekreacija - da - ne	9 111	0,271	0,03-2,25	0,227

Varijable „druge hronične bolesti” i njihova terapija, pretvorene su u dihotomno obeležje, pri čemu je za *cut-off* vrednost uzeta medijana broja bolesti i broja lekova (bez terapije za PB).

Univarijantna logistička analiza nije izdvojila ni jedan od ova dva faktora kao značajan za predviđanje padova među ispitanicima sa PB koji su praćeni godinu dana (tabela 49).

Tabela 49. Rizik za pad u odnosu na ličnu anamnezu ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Postojanje drugih hroničnih bolesti				
≥ 1	66	0,88	0,40-1,92	0,749
< 1	54			
Broj lekova bez onih za PB				
≥ 1	62	0,90	0,416-1,98	0,811
< 1	58			

Sve kliničke karakteristike pacijenata sa PB (dužina bolesti, broj lekova za PB, FES, SADS, HDRS, HARS, NFOG, HY, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4 i ukupni UPDRS), analizirane su u cilju utvrđivanja njihove povezanosti sa nastankom pada tokom perioda praćenja (tabela 49). Ove varijable, u osnovi numeričke, pretvorene su u dihotomna obeležja tako što je *cut-off* vrednost za svaki parametar predstavljao medijanu opsega za odabrani skor.

Univarijantna logistička regresija je pokazala da su sledeće varijable SADS, UPDRS 2, UPDRS 4, i ukupan UPDRS skor statistički značajno povezane sa nastankom pada tokom godinu dana praćenja (tabela 50).

Pacijenti koji su imali skor 41 i više na skali samoprocene onesposobljenosti (SADS) imali su 4,68 veću šansu da dožive pad tokom perioda praćenja u odnosu na one koji su imali niži skor.

Ispitanici koji su imali skor UPDRS 2 sa vrednošću 13 i više imali su 4,2 puta veću šansu da dožive pad tokom perioda praćenja nego ispitanici sa nižim skorom.

Pacijenti sa diskinezijama, odnosno UPDRS 4 skorom od 1 i više, imali su 3,5 puta više šanse da padnu tokom godinu dana praćenja nego oni bez diskinezija.

Na kraju, pacijenti sa ukupnim UPDRS skorom od 57 i više imali su 2,5 puta veću verovatnoću za pad tokom praćenja nego oni sa nižim skorom (tabela 50).

Tabela 50. Rizik za pad u odnosu na kliničke karakteristike ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Distribucija	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
Broj lekova za PB ≥ 2 < 2	85 35	1,66	0,67-4,12	0,276
Dužina PB ≥ 4 godina < 4 godina	67 53	1,36	0,61-3,01	0,447
FES skor ≥ 34 < 34	55 65	2,06	0,93-4,55	0,074
SADS skor ≥ 41 < 41	56 64	4,68	1,99-11,00	0,001
HDRS skor ≥ 9 < 9	59 61	1,99	0,90-4,42	0,089
HARS skor ≥ 5 < 5	58 62	2,09	0,94-4,65	0,069
NFOG skor ≥ 1 < 1	34 86	2,04	0,88-4,70	0,096
HY ≥ 2 < 2	82 38	1,58	0,66-3,80	0,306
UPDRS 1 skor ≥ 7 < 7	57 63	1,35	0,61-2,96	0,449
UPDRS 2 skor ≥ 13 < 13	45 75	4,17	1,83-9,50	0,001
UPDRS 3 skor ≥ 39 < 39	45 75	1,79	0,80-3,97	0,152
UPDRS 4 skor ≥ 1 < 1	45 75	3,50	1,55-7,90	0,003
Ukupni UPDRS ≥ 57 < 57	42 78	2,50	1,12-5,60	0,026

Sve varijable koje su u univarijantnoj regresionoj analizi pokazale povezanost sa padom na nivou statističke značajnosti ($p < 0,05$) ušle su u multivarijantni regresioni model.

Tabela 51. Rizik za pad ispitanika sa PB koji su praćeni godinu dana: rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Varijabla	Unakrsni odnos (OR)	95% interval poverenja	p
SADS skor ≥ 41	3,34	1,28-8,72	0,014
UPDRS 2 skor ≥ 13	5,04	1,72-21,74	0,030

Na osnovu ovog multivarijantnog modela, pokazano je da su SADS i UPDRS 2 skor nezavisni prediktori pada kod pacijenata sa PB tokom perioda praćenja od godinu dana (tabela 51).

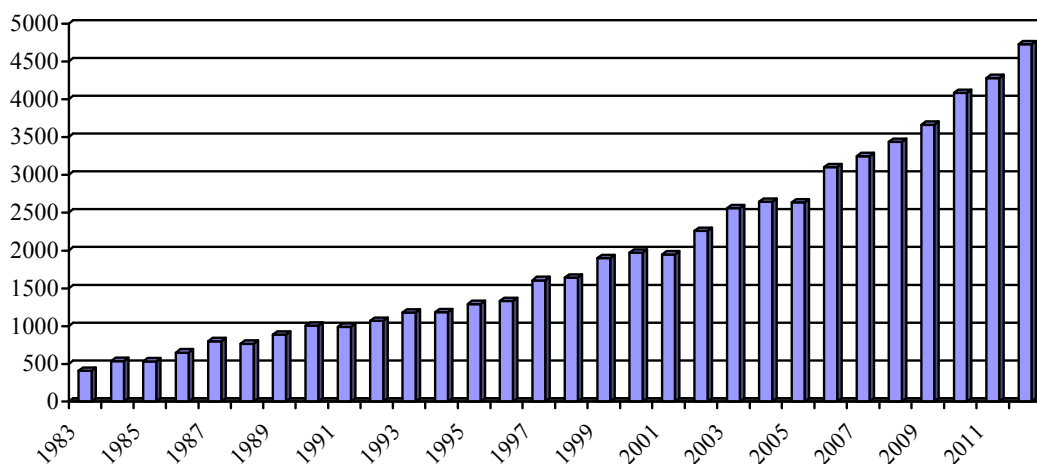
Ispitanici koji su na skali SADS imali skor 41 i više, imali su 3,3 puta veću šansu da dožive pad nego oni koji su imali niži skor.

Multivarijantna logistička regresija je pokazala da pacijenti čiji je UPDRS 2 skor iznosio 13 ili više, imali su veću verovatnoću da padnu tokom perioda praćenja od godinu dana.

5. DISKUSIJA

Prva savremena studija o PB je objavljena 1948. godine i odnosila se na primenu farmakološkog sredstva u terapiji serije od 8 bolesnika (272). Tokom 50-ih i 60-ih godina XX veka publikacije o PB su se koncentrisale na terapijske mogućnosti sve do 1969. godine kada je u farmakoterapiju uvedena levodopa (143). Tokom 70-ih i 80-ih godina XX veka istraživanja o farmakoterapiji PB obuhvataju dopaminske agoniste i inhibitore razgradnje COMT i MAO enzima, ali i prateće nemotorne manifestacije bolesti. Sredinom 90-ih godina su započele studije koje su se bavile izučavanjem kvaliteta života pacijenata sa PB. Ekspanzija istraživanja o mehanizmima nastanka PB i njenim epidemiološkim karakteristikama počinje 80-ih godina prošlog veka i od tada broj publikacija na temu PB neprekidno raste (grafikon 5). Broj objavljenih radova o problematici PB odražava značaj koji ova bolest ima u savremenom društvu.

Grafikon 5. Broj publikacija o PB u periodu 1983-2012 godine (preuzeto iz baze MEDLINE)



Uprkos intenzivnim istraživanjima, mehanizam nastanka PB nije u potpunosti rasvetljen. Izvesno je da se nastanak ove bolesti dovodi u vezu sa genetskim faktorima i faktorima sredine. Iako su mnogobrojne studije imale za cilj identifikaciju protektivnih faktora i faktora rizika za nastanak PB, postoji veoma malo konzistentnih dokaza.

Cilj nedavne retrospektivne kohortne studije, koja je uključila 138.000 američkih osiguranika, je bio utvrđivanje faktora povezanih sa preživljavanjem pacijenata sa PB (273). Rezultati su ukazali na to da su ženski pol i etnička pripadnost Hispano i azijskoj populaciji prediktori dužeg preživljavanja u odnosu na pacijente muškog pola i bele rase. Takođe, pokazano je da je rizik za umiranje pacijenata sa PB veći ukoliko je udružena demencija (273). Nešto veći mortalitet je uočen u urbanoj sredini sa visokom emisijom produkata industrijske obrade metala. Desetogodišnje praćenje kohorte kineskih pacijenata sa PB potvrdilo je da su demencija, posturalna nestabilnost tokom "on" perioda, početak bolesti u kasnijem životnom dobu i poremećaj hoda, nezavisni prediktori smrtnog ishoda kod ovih pacijenata (274).

Tokom našeg istraživanja prvi put je primenjen upitnik za procenu rizika od pada (FES) na srpskom jeziku. Ovaj upitnik je bio konstruisan u cilju procene straha od pada u starijoj populaciji (275). Kao takav je preveden i validiran u više zemalja, pri čemu je modifikovan u nešto dužu formu, od 16 pitanja, koja su uključivala i socijalnu dimenziju dnevnog funkcionisanja (izlazak van kuće, penjanje uz stepenice, hod po neravnoj podlozi i na nagibu). Modifikovana skala je označena kao *FES-International* (FES-I). S druge strane, originalna skala FES nije često korišćena u populaciji obolelih od PB (276).

Upitnik za procenu rizika od pada po Tinettijevoj je primenjen u cilju evaluacije i kvantifikacije straha od pada među pacijentima sa PB u našoj studiji. Upitnik je bio dobro prihvaćen među ispitanicima i jednostavan za primenu. Samo je malom procentu ispitanika bila potrebna pomoć prilikom čitanja ili upisivanja odgovora.

Kada su pitanja u ovom upitniku analizirana pojedinačno, primećeno je da su naši pacijenti ocenili aktivnost „Kupanje/tuširanje” najvišom ocenom, odnosno, da se tom prilikom osećaju najnesigurnije. S obzirom na kulturološke prilike u našoj zemlji, češće se u domaćinstvu nailazi na kadu u kupatilu nego na tuš kabinu. Korišćenje kade podrazumeva oprez prilikom ulaska i izlaska, i verovatno upotrebu dodatnih pomagala kao što su ugradne ručke. Osim toga, oblik i veličina kade, koje su najčešće pravougaonog oblika i širine oko 60 cm, najverovatnije utiču na osećaj nestabilnosti tokom okretanja i samog tuširanja. Stoga bi ovim pacijentima, s obzirom na navedeni stepen straha od pada prilikom tuširanja, tuš kabina bila podesnija za održavanje lične higijene.

Pored ove aktivnosti, naši pacijenti su izrazili visok stepen nesigurnosti prilikom oblačenja i svlačenja odeće, naročito kada se radi o oblačenju pantalona i odevnih predmeta sa dugačkim rukavima, kada vrlo često dolaze u situaciju da zamalo padnu. Nasuprot ovim aktivnostima, sedanje i ustajanje je aktivnost prilikom koje se ispitanici osećaju najsigurnije. Ovaj podatak je najverovatnije u vezi sa postojanjem naslona za ruke ili sa mogućnošću oslanjanja na okolne predmete kao što je npr. sto.

Interna validnost skale za procenu rizika od pada je imala izvanredan indeks konzistentnosti (Kronbahov koeficijent alfa od 0,98), sugerišući da su pacijenti dosledno odgovarali na svih 10 pitanja u upitniku. Ovaj koeficijent je nešto niži u studijama koje su validirale međunarodni upitnik za procenu rizika od pada, FES-I, (od 0,94 u Turskoj do 0,96 u Italiji), ukazujući na to da su naši rezultati uporedivi sa rezultatima dobijenim u Brazilu, Norveškoj, Italiji i Turskoj (277-280). U studijama validacije ovaj upitnik je primenjen u opštoj starijoj populaciji, međutim, njegovi metrički parametri odgovaraju karakteristikama skale za procenu rizika od pada u populaciji pacijenata sa PB.

U cilju sagledavanja konzistentnosti merenja, naši pacijenti su ponovo testirani nakon dve nedelje. Spirman-Braunov koeficijent korelacije, koji pokazuje stepen slaganja merenja, bio je veoma visok (0,99). Pored ovoga, visoka vrednost klasnog koeficijenta korelacije (0,79) je ukazala na to da su odgovori na pitanja u ovom upitniku uporedivi. U poređenju sa studijama validacije FES-I, ovaj koeficijent je bio nešto niži.

Hronična priroda PB podrazumeva da njeni simptomi vrlo često fluktuiraju, dok je prognoza neizvesna. Uprkos efektivnoj simptomatskoj farmakoterapiji, većina pacijenata ima niži nivo fizičkog funkcionisanja u odnosu na period pre početka bolesti. Ovo prvenstveno uključuje teškoće prilikom izvođenja osnovnih dnevnih aktivnosti (126).

Pored narušenog fizičkog funkcionisanja, ovi pacijenti ispoljavaju i veliki broj nemotornih poremećaja kao što su depresija, anksioznost, zamor, gastrointestinalne i urinarne smetnje, kao i seksualna disfunkcija (281, 282). U našem istraživanju strah od pada (odnosno, viši skorovi na skali za procenu rizika od pada) je bio povezan sa dužim trajanjem bolesti, višim stadijumom HY i motornim skorom UPDRS-a, zatim višim skorom na skalama depresivnosti i anksioznosti, ali i sa postojanjem pada u periodu od 6 meseci pre testiranja. Ovakav rezultat se može objasniti progresijom simptoma bolesti,

kada pacijent uočava da ne može adekvatno održavati uspravan položaj tela i da dnevne aktivnosti obavlja sa teškoćom usled motorne simptomatologije PB. Shodno tome, pacijent oseća strah od pada prilikom uobičajenih dnevnih poslova. Takođe, naši rezultati ukazuju na to da motorni (stadijum HY, motorni skor UPDRS) i nemotorni fenomeni (MMSE skor, HDRS skor) u PB nezavisno utiču na stepen straha od pada, što je u skladu sa podacima u literaturi (248, 249).

Faktorska analiza FES upitnika je pokazala da se svih 10 pitanja koncentrišu u jednom faktoru tj. klasteru, koji objašnjava 85% varijanse. Takav rezultat ukazuje da nema različitih domena u okviru ove skale, već da je ona kompaktna i da se ne može deliti na manje celine. Za razliku od njega u faktorskoj analizi upitnika FES-I, primećeno je da su njegovih 16 pitanja podeljena u dva domena (277-280). Naime, grupa pitanja koncentrisana u Faktoru 1 uključuje većinu pitanja iz skale za procenu rizika od pada, dok su u Faktoru 2 grupisana pitanja kojih nema u originalnom upitniku (penjanje i silaženje niz stepenice, hodanje po klizavim i neravnim površinama, odlazak na mesta gde se očekuju gužve, hodanje uz i niz nagib), a koja se odnose na socijalnu dimenziju straha od pada. Ovo pokazuje da proširen, FES-I upitnik ima 2 različite celine.

Iako se upitnik FES-I široko upotrebljava u populaciji starijih osoba za procenu rizika od pada (277-280), od velike je važnosti utvrđivanje psihometričkih karakteristika originalne skale u drugačijem kulturološkom kontekstu. Rezultati iz prethodnih istraživanja ukazuju na to da je strah od pada jedan od vodećih uzroka onesposobljenosti i narušenog dnevnog funkcionisanja kod pacijenata sa PB (248, 249, 283). Ipak, stiče se utisak da ova problematika nije dovoljno prepoznata u kliničkoj praksi zato što predstavlja nemotorni fenomen. Stoga je potrebna adekvatna skala za njegovo merenje i sistematsko razmatranje.

Skala za procenu rizika od pada, koja sadrži 10 pitanja, je kratak ali informativan instrument za brzu orijentaciju u kliničkoj praksi, koji bi posebno mogao biti koristan u oceni funkcionisanja pacijenata sa PB.

Kulturološki adaptirana verzija upitnika za procenu rizika od pada Tinetijske predstavlja instrument za kvantifikaciju straha prilikom izvršavanja uobičajenih dnevnih aktivnosti među pacijentima sa PB. Psihometričke karakteristike ovog upitnika na

srpskom jeziku imaju veoma visoku validnost i pouzdanost u merenju straha od pada kod ovih bolesnika što je od izuzetne važnosti za procenu nemotonihi fenomena.

Pored FES skale, upitnik za samoprocenu onesposobljenosti (SADS) je prilikom ovog istraživanja takođe prvi put primenjen na srpskom jeziku. Cilj primene je bio prevod i njegova kulturološka adaptacija za srpsko govorno područje. Interesantno je to da je ova skala u protekle 3 decenije validirana samo 2 puta i to 1989. u Engleskoj (Brown i saradnici) i 2001. u Holandiji (Biemans i saradnici) (259, 284). Validacija SADS upitnika na srpskom jeziku predstavlja njegovu treću validaciju, odnosno drugu van engleskog govornog područja.

Postavlja se pitanje validacije i primene upitnika koji ocenjuju dnevne aktivnosti izvan okvira najčešće korišćene skale u evaluaciji PB – UPDRS (deo UPDRS 2). Prilikom naše validacije SADS upitnika korišćen je samo skor za treći deo skale (UPDRS 3). Drugi deo ove skale (UPDRS 2) se odnosi na motorne aspekte dnevnih aktivnosti koje su sadržane u okviru 13 pitanja. Međutim, neke od datih aktivnosti združeno ocenjuju aktivnosti koje zahtevaju različito funkcionalno angažovanje pacijenta. Na primer, jedno od pitanja se odnosi na rukovanje hranom i priborom za jelo, dok rukovanje drugim kuhinjskim predmetima nije kvantifikovano, niti uzeto u razmatranje. Slično tome, pitanje koje se odnosi na obavljanje lične higijene uključuje ocenu pranja, kupanja, brijanja, pranja zuba i češljanje kose kao i druge aktivnosti vezane za održavanje higijene, pri čemu svaka od navedenih radnji zahteva različit stepen motornih sposobnosti. Iz ovih razloga nije pravljeno poređenje između SADS i UPDRS 2 upitnika.

Pokazano je da i drugi deo skale (UPDRS 2) ima odgovarajuće metričke karakteristike i da je validan u testiranju pacijenata sa PB. Nedavna studija (285) je sugerisala da drugi deo UPDRS upitnika može biti i marker progresije PB. Međutim, primećena su metodološka ograničenja te studije, pa samim tim se postavilo pitanje validnosti predstavljenog zaključka. Naime, metodološka problematika se, pre svega, odnosila na dizajn studije (retrospektivna kohortna studija) koja je bila sprovedena u jednom centru (286). Takođe, navodi se da UPDRS 2 nije reprezentativna skala za procenu onesposobljenosti prilikom obavljanja dnevnih aktivnosti zato što se neka od pitanja odnose na simptome (npr. salivacija, tremor, *freezing*), dok se druga odnose na funkcionalnost (obavljanje lične higijene, oblačenje, obedovanje).

Čak su i sami autori UPDRS upitnika naveli da se pitanja iz drugog dela upitnika odnose na iskustva prilikom obavljanja datih radnji (npr. obedovanje), pre nego ocena kako pacijent obavlja tu radnju (npr. rukovanje priborom za jelo) (287). Shodno tome, SADS upitnik sa 25 pitanja je usmeren ka evaluaciji stepena motorne onesposobljenosti prilikom izvršavanja zadatah radnji i zato nije bio upoređivan sa UPDRS 2 skalom. Cilj validacije ovog upitnika je bila procena metričkih karakteristika skale u različitom socio-kulturološkom okruženju od onoga u kojem je pokazao pouzdanu percepciju onesposobljenosti među pacijentima sa PB (259).

Iako je upitnik SADS bio dobro prihvaćen među našim pacijentima sa PB, neophodno je razmatranje kulturološkog konteksta koji je ovim upitnikom naročito došao do izražaja. Većina pacijenata muškog pola koji su bili u braku ili u vanbračnoj vezi za vreme testiranja nisu nikada prali i brisali sudove, dok neki od njih nisu kuvali ni čaj/kafu. Tradicionalna podela posla oko domaćinstva gde žene (često nezaposlene i nižeg obrazovnog nivoa od njihovih partnera) obavljaju poslove vezane za pripremu hrane i korišćenje šporeta postoji ne samo u nerazvijenim (288), već i u razvijenim zemljama sveta (289, 290). U tom smislu naša zemlja nije izuzetak, iako je odsustvo jednake podele posla u domaćinstvu češće prisutno u ruralnim nego urbanim sredinama. Smatra se da ovakvi obrasci imaju reperkusije u aktivnostima van kuće, jer razlike u podeli posla u domaćinstvu stavljaju žene u podređeni položaj i na taj način sprečavaju jednakost među polovima (291).

Ipak, tokom protekle decenije, žene su u našoj zemlji bile angažovanije u različitim nevladinim organizacijama, a uticale su i na politički i društveni život u državi (292). Stoga je verovatno da će se ovakvi stavovi revidirati u budućnosti. U pogledu pitanja br.16 i br.18 iz upitnika, konstruisane su odgovarajuće zamene, koje odgovaraju nivou težine aktivnosti koje se mere originalnim upitnikom.

Uzimajući u obzir alternativne aktivnosti u upitniku (modifikovanom u kulturološkom kontekstu Srbije), merenje validnosti upitnika Kronbahovim koeficijentom alfa (0,984) ukazalo je na veoma visok indeks konzistentnosti srpske verzije skale za samoprocenu pokretljivosti. Sličan koeficijent (0,970) je dobijen u studiji Biemansa i saradnika u nešto većem uzorku ispitanika koji je uključio 142 pacijenta (284).

U pogledu pouzdanosti ponovnog merenja nakon perioda od mesec dana, Kendalov koeficijent od 0,994 je pokazao izuzetnu vrednost, pokazavši da je ukupni skor na skali ostao postojan u dva različita vremena merenja.

Naši ispitanici sa PB su izrazili najmanji stepen onesposobljenosti prilikom izvođenja zadataka vezanih za ličnu higijenu („Umivanje i pranje ruku” i „Pranje zuba”) i zadataka koji uključuju fine manuelne pokrete („Kuvanje čaja ili kafe”/izvođenje hobija i „Korišćenje telefona”). Identični rezultati su zabeleženi među holandskim pacijentima (284). Ipak, među holandskim ispitanicima ove aktivnosti nisu imale jednake srednje vrednosti, ali su bile grupisane oko najnižih vrednosti na skali. Moguće je da rutinske aktivnosti koje su ovi pacijenti izvodili tokom života imaju „refleksne obrasce” koji olakšavaju njihovo izvođenje, pa su tako ostvarili niže ocene na skali. Iako široka upotreba mobilnih telefona podrazumeva da korisnici na veoma malom prostoru ukucavaju brojeve, izgleda da našim pacijentima ovaj zadatak fine manuelne koordinacije ne predstavlja teškoću. S druge strane, primećeno je da druga vrsta fine motorike, kao što je pisanje, predstavlja jedan od najtežih zadataka u upitniku.

Suprotno ovim aktivnostima, našim ispitanicima je bilo najteže da se „Okrenu na drugu stranu u krevetu”. Takođe, „Pisanje pisma” i „Korišćenje gradskog prevoza” su aktivnosti grupisane oko najviše ocene na skali, kao radnje sa najvećim stepenom onesposobljenosti u PB. Biemans i saradnici (284) su naveli 3 identične aktivnosti kao najteže za izvođenje u Holandiji, s tim što u toj populaciji „Pisanje pisma” predstavlja najteži zadatak. Okretanje celog tela u krevetu ne podrazumeva posturalnu nestabilnost, ali zahteva koordinaciju različitih mišićnih grupa, koji prilikom ove nameravane radnje ne deluju sinhronizovano. Takođe, jedna od karakteristika PB, mikrografija, može biti jedan od prvih njenih znakova. Pisanje se sastoji od fine manuelne kordinacije prstiju prilikom držanja olovke i izvođenja samog pokreta pisanja slova koje su kod obolelih narušene. Interesantno je da dve najteže aktivnosti iz upitnika predstavljaju u potpunosti različite vidove pokreta. Okretanje u krevetu zahteva anagažovanje većih mišićnih grupa, dok pisanje iziskuje pokrete mišića podlakta i šake. Ovakvi rezultati ukazuju na difuznu zahvaćenost mišića obolelih. Treća najteža aktivnost, korišćenje gradskog prevoza, je povezana sa stabilnošću tokom hodanja i strahom od pada, s obzirom na to da najveći deo gradskih i međugradskih autobusa nemaju spušten pod, pa tako osobe moraju da se penju

i silaze niz stepenice. Osim toga, da bi izvršili pripremu za silazak iz autobusa pacijenti moraju da se približe izlazu dok je autobus u pokretu, što dodatno otežava koordinaciju i posturalnu stabilnost. Zbog karakteristika javnog prevoza, naši pacijenti se češće odlučuju da pozovu taksi ili ih članovi porodice voze kolima kada je pacijentima potrebno da obave aktivnosti dalje od kuće. Pacijenti iz drugih gradova koji su dolazili na preglede, redovno su imali pratnju člana porodice.

Faktorska analiza upitnika za samoprocenu onesposobljenosti je pokazala da su 25 pitanja podeljena u dva odvojena domena: Faktor 1 predstavlja domen pokreta koji zahtevaju finu koordinaciju i to pre svega manuelnu performansu, dok Faktor 2 predstavlja domen grube motorike (koja uglavnom uključuje hodanje). Prethodne studije validacije ove skale (259, 284) su istakle da je ovaj upitnik jednodimenzionalan, bez grupisanja navedenih radnji. Prema Brown i saradnicima, postoji podela ove skale na „grubu motoriku” i „finu koordinaciju” prilikom prve validacije ovog upitnika (259). Takva podela pokreta je primenjena i u našoj analizi upitnika.

Ipak, postoje manje razlike u klasifikaciji zadatih radnji u prvoj validaciji i faktorskoj analizi iz naše studije. Naime, „Oblačenje” i „Kupljenje predmeta sa poda” su u studiji Brown i saradnika (259) klasifikovane u domenu „grube motorike”, dok su u našoj studiji klasifikovane kao „fina koordinacija”. Ovakva klasifikacija je najverovatnije posledica toga što pacijenti sa PB navode visok stepen teškoće prilikom zakopčavanja dugmadi, oblačenja rukava i zavezivanja pertli, kao i hvatanja manjih predmeta, koje uključuju fine pokrete prstima. Još jedno manje neslaganje sa prvom validacijom ovog upitnika se odnosi na „Okretanje na drugu stranu u krevetu”, koje nije navedeno u studiji Brown i saradnika među pitanjima (dakle, u njihovom upitniku je bilo analizirano 24, a ne 25 pitanja) (259). Prema faktorskoj analizi u našoj studiji ono pripada domenu „grube motorike” i predstavlja najtežu aktivnost za naše pacijente.

U pogledu manjih razlika u klasifikaciji pitanja u postojeća dva domena, holandska verzija skale za samoprocenu onesposobljenosti je imala jedno pitanje manje (ukupno 24 pitanja), nego skala korišćena u našem istraživanju (284). Naime, dva pitanja koja su se odnosila na ulaženje i izlaženje iz kade su preformulisana u „tuširanje”, jer u kulturološkom kontekstu holandska domaćinstva najčešće imaju tuš kabine umesto kade.

Nasuprot holandskoj populaciji, u našoj zemlji domaćinstva češće imaju kadu nego tuš kabinu.

Validacija ove skale je još jednom potvrdila da je viši nivo fizičke onesposobljenosti u PB, povezan sa motornim i nemotornim fenomenima koji su već navedeni u literaturi (281, 282). Viši skorovi onesposobljenosti su bili udruženi sa dužim trajanjem bolesti, višim stadijumom HY i motornim skorom UPDRS, prisustvom padova u periodu od 6 meseci pre testiranja i višim skorom na skali depresije i anksioznosti. Naši rezultati su potvrdili da viši nivo samoprocenjene onesposobljenosti korelira sa težim stadijumom bolesti, odnosno širenjem simptoma PB bilateralno i narušenom posturalnom stabilnošću. Takođe, viši nivo samoprocenjene onesposobljenosti je udružen sa ocenom na fizikalnom pregledu i ocenom motorne sposobnosti pacijenta prilikom brzih repetitivnih pokreta iskazan UPDRS 3 skorom. U pogledu nemotornih fenomena, depresija i anksioznost su bile udružene sa višim stepenom onesposobljenosti. Ovo se može objasniti time da osobe koje više ne mogu da postignu nivo fizičke spretnosti kao u ranijim fazama ili pre bolesti, doživljavaju tugu, strah i nezadovoljstvo svojim sadašnjim mogućnostima. Na žalost, određen procenat nemotornih simptoma u PB ostaje klinički neprepoznat (293).

U cilju razlikovanja ispitanika koji su doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja i onih koji nisu, analizirana je ROC kriva. Za graničnu vrednost je određen ukupni skor od 39. Senzitivnost od 80% je bila visoka i pokazuje u kojoj meri ova skala može adekvatno da identifikuje pacijente sa PB koji zaista padaju. Sa druge strane, niži nivo specifičnosti od 46,2%, u manjoj meri identifikuje one pacijente koji zaista nemaju padove. Uopšte uzevši, senzitivnost i specifičnost testova stoje u inverznom odnosu, tako da se povećavanjem senzitivnosti smanjuje specifičnost testa i obratno. Ukoliko bi se granična vrednost povećala, povećala bi se i verovatnoća lažno negativnih pacijenata (odnosno test bi ih klasifikovao kao pacijente koji nisu doživeli pad, a oni bi u stvari padali). Prethodne dve studije validacije upitnika za samoprocenu onesposobljenosti (259, 284) nisu uvrstile analizu senzitivnosti skale u rezultate, pa je u tom pogledu naša analiza jedinstvena.

Psihometričke karakteristike kulturološki adaptiranog upitnika za samoprocenu pokretljivosti na srpskom jeziku imaju izvanrednu validnost i pouzdanost u evaluaciji

stepena onesposobljenosti pacijenata sa PB. Njegove karakteristike su uporedive sa onima dokumentovanim u drugačijem kulturološkom okviru. Stoga ovaj upitnik predstavlja adekvatan instrument za kvantifikaciju motornih teškoća u svakodnevnim aktivnostima u PB.

Upitnik NFOG je treći upitnik koji je, u okviru ovog istraživanja, primenjen prvi put na srpskom jeziku. Novi upitnik za procenu *freezing*-a je konstruisan sa ciljem kvantifikacije težine *freezing*-a kod pacijenata sa PB (260). U odnosu na prethodni, upitnik za procenu *freezing*-a (294), ovaj novi upitnik uključuje i prikazivanje video snimka pacijenta koji doživljava *freezing* sa časovnikom da bi se preciziralo vreme trajanja i samim tim razlikovao od „off” perioda. Pitanja u novom upitniku su redukovana na 9 u odnosu na stari, koji je imao 16 pitanja. Međutim, studija validacije novog upitnika je otkrila da dodavanje video snimka prilikom testiranja ne povećava senzitivnost i specifičnost utvrđivanja *freezing*-a kod bolesnika, ali utiče na procenu njegove težine (260). U našoj studiji, Kronbahov koeficijent alfa za NFOG je bio izuzetno visok (0,95) i u populaciji pacijenata sa PB iz naše zemlje pokazao odličnu validnost. U studiji Giladija i saradnika (260), Kronbah alfa koeficijent je bio 0,96, što ukazuje na to da su naši rezultati komparabilni sa rezultatima u drugačijoj populaciji. Druge validacije NFOG, sem studije u kojoj je prikazan, nisu rađene, pa naša analiza predstavlja prvu međunarodnu validaciju upitnika.

U našoj studiji analizirane su osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa PB. Odnos muškaraca i žena je bio je 1,6:1. Rezultati istraživanja jasno ukazuju na činjenicu da su muškarci češće zastupljeni među obolelim od PB. Odnos polova, prema literaturnim podacima varira u rasponu od 1,3:1 do 2:1 (164-167), što je u skladu sa rezultatom dobijenim u našem istraživanju. Primećeno je da se dijagnoza PB postavlja kod žena u uzrastu od oko 53,4 godine, a kod muškaraca u uzrastu od 51,3. Takođe, prilikom postavljanja dijagnoze, žene češće imaju tremor nego bradikineziju ili rigidnost (295). Kompjuterska fotonska tomografija (engl. *Single photon emission computed tomography-SPECT*) je pokazala da žene imaju bolje preuzimanje dopamina (engl. *reuptake*) u strijatumu od muškaraca. Zbog toga je sugerisano da žene imaju blažu prekliničku fazu PB (295). Skorašnja studija je analizirala PET sken obolelih i ukazala na to da muškarci imaju veći deficit dopaminergičke i holinergičke denervacije u odnosu na

žene (296). Takođe, registrovana je snižena koncentracija proteina alfa-sinukleina kod muškaraca u kasnijim stadijumima bolesti i one su samo kod muškog pola bile udružene sa kognitivnim padom, halucinacijama i poremećajima spavanja (297). Pretpostavlja se da bi alfa-sinuklein mogao biti marker progresije PB kod muškaraca. Zbog svega navedenog, smatra se da estrogen kao i paritet, uzrast prilikom menopauze i dužina fertiliteta imaju ulogu u kasnijem nastanku PB i progresiji simptoma kod ženskog pola (295).

U daljoj analizi demografskih podataka u našoj studiji dobijena je statistički značajna razlika u uzrastu između pacijenata koji su pali i onih koji nisu (62, 4 godine naspram 59,9 godina). U studiji Stolze i saradnika je ukazano da je stariji uzrast bolesnika faktor rizika za pad (298). Većina naših ispitanika (76,3%) je bila u penziji. Osim osoba koji su zadovoljavale starosne uslove da budu u penziji, mlađi ispitanici koji nisu dostigli uzrast ili radni staž za penziju bili su prevremeno penzionisani usled kliničke slike PB i prateće onesposobljenosti. U pogledu demografskih karakteristika primećena je visoko statistički značajna razlika u mesečnim prihodima po domaćinstvu između dve posmatrane grupe. Pacijenti koji su pali imali su manji mesečni prihod, koji je najverovatnije uslovljen vrstom prihoda (odnosno penzijom umesto platom), budući da su pacijenti iz obe grupe živeli sa, u proseku, podjednakim brojem ukućana.

Svaki deseti pacijent je bio pušač, iako je prevalencija pušača u našoj opštoj populaciji značajno viša i to 33% među muškarcima i 24% među ženama (299). Paradoksalno, izloženost duvanu je izgleda protektivni faktor u nastanku PB (212-214). Pušači imaju 3 puta manji rizik za nastanak PB nego nepušači (215). Izgleda da nikotin iz duvanskog dima verovatno stimuliše oslobađanje dopamina ili menja aktivnost MAO-B, koja učestvuje u razgradnji dopamina (216).

U pogledu fizičke aktivnosti pacijenata u našoj studiji, 28,3% se ranije bavilo sportom, dok se nakon početka bolesti rekreira samo 8% pacijenata. Upraznjavanje fizičke aktivnosti ranije u životu izgleda ima uticaja u prevenciji nastanka PB (5, 300). Osim prevencije, fizička aktivnost poboljšava simptome PB, mobilnost, ravnotežu, hod i kvalitet života (300). S druge strane, prospektivna studija Corcos i saradnika je pokazala da su pacijenti koji su vežbali 2 puta nedeljno tokom 2 godine na spravama u teretani značajno poboljšali motorni skor UPDRS-a (301). Pored ovoga, ukazano je na to da

praktikovanje časova plesa (i to čak specifično argentinskog tanga), jednom nedeljno, propravlja funkcionalnu mobilnost i kvalitet života obolelih od PB (302, 303).

S obzirom na to da je većina pacijenata sa PB starija od 50 godina, u proseku su болоvali i još od jedne hronične bolesti pored PB, od kojih je najzastupljenija bila hipertenzija. Ovaj podatak se slaže sa rezultatima analitičke studije zdravlja stanovništva Srbije (299), jer su u našoj populaciji vodeći uzroci morbiditeta bolesti srca i krvnih sudova. S druge strane, primećeno je da su artritis (46,6%) i kardiovaskularne bolesti (36,3%) najčešći komorbiditeti među pacijentima sa PB u SAD-u (304).

Prosečan uzrast na početku bolesti u obe grupe ispitanika je bio isti, i iznosio je 54 godine. Među ispitanicima je bilo i pacijenata sa ranim početkom PB, s obzirom na to da je najmlađi pacijent na početku bolesti imao 22 godine. Manjem procentu ispitanika je prilikom testiranja postavljena dijagnoza PB, dok je najduži period bolovanja bio 30 godina. Pacijenti sa dužim periodom bolovanja koji su uključeni u naše istraživanje su bili u mogućnosti da se samostalno kreću. Dakle, duže bolovanje ne mora sigurno označavati invaliditet i zavisnost od drugih lica, jer je tok PB varijabilan. Ipak, primećeno je da osobe koje su doživele pad statistički značajno duže boluju od PB, što je u skladu sa literaturnim podacima (242). Progresija PB podrazumeva pojavu simptoma na obe strane tela i posturalnu nestabilnost, koja je jedan od ključnih prediktora padova (305, 306).

Analizom kliničkih karakteristika pacijenata sa PB u našem istraživanju utvrđeno je da je većina pacijenata bila u stadijumu HY 2, mada su u studiju uključeni pacijenti od početnog HY 1 stadijuma do stadijuma HY 3,5 u kojem su pacijenti bili manje ili više nezavisni u obavljanju dnevnih aktivnosti. Skorovi svih ispitivanih skala koje su se odnosile na kliničke karakteristike (FES, SADS, HY, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, ukupni UPDRS, *freezing*, HDRS, HARS) su bili statistički značajno viši kod pacijenata koji su padali u odnosu na one koji nisu. Naime, očekivano je da prilikom veće fizičke onesposobljenosti (veći UPDRS 3 skor i HY stadijum) osoba doživi pad. Naši pacijenti su adekvatno procenili stepen sopstvene onesposobljenosti, kao i nemotrone fenomene koje su doživeli (SADS, FES, HDRS, HARS). Trećina pacijenata je navela prisustvo *freezing*-a. Međutim, skoro polovina pacijenata koji su pali imala je epizode *freezing*-a, za razliku od jedne trećine kod onih koji nisu doživeli pad. Sam NFOG skor se nije značajno razlikovao između dve grupe.

To ukazuje da je težina i dužina trajanja *freezing*-a slična kod pacijenata nezavisno od padanja. Ispitanici koji su padali, imali su i veći skor prilikom ocene diskinezija kao posledicu terapije levodopom. Prethodna istraživanja su pokazala da pacijenti sa diskinezijama i većom onesposobljenošću češće padaju (242, 305, 306).

Stadijum bolesti po HY je visoko statistički značajno bio povezan sa svim kliničkim karakteristikama, izuzev uzrasta na početku bolesti, što ukazuje na to da progresija simptoma PB ne zavisi od uzrasta u kome se javljaju početni simptomi. Utvrđene korelacije pokazuju da su pacijenti u kasnijim stadijumima PB stariji, duže boluju, uzimaju više lekova za PB, imaju viši skor straha od pada (FES), kao i viši skor za samoprocenu onesposobljenosti (SADS), lošiju motoriku (UPDRS 3) i diskinezije (UPDRS 4), imaju češći i teži *freezing*, kao i viši skor za depresivnost (HDRS) i anksioznost (HARS). Takođe, progresija HY stadijuma je povezana sa nastankom pada.

Na osnovu dobijenih visoko statistički značajnih korelacija, izvršena je podela bolesnika prema HY stadijumu i analizirane su ponovo kliničke karakteristike pacijenata. Nakon ovoga, utvrđene su visoko statistički značajne razlike u svim varijablama izuzev u uzrastu na početku bolesti i u NFOG skor, što je potvrdilo odsustvo korelacije između HY i uzrasta na početku bolesti. Međutim, *freezing* nije zabeležen u prva dva stadijuma bolesti, dok je u ostalim bio prisutan, ukazujući na to da se javlja prilikom većeg funkcionalnog oštećenja, što je u skladu sa podacima iz literature (307). Tom prilikom skor u različitim HY stadijumima nije bio različit, odnosno njegova težina nije imala značajniju varijabilnost.

U pogledu ostalih kliničkih karakteristika pacijenata sa PB, najviše vrednosti su zabeležene za aktuelni uzrast, uzrast na početku bolesti, dužinu bolesti, FES, SADS, UPDRS 3 i HARS skor i to u najkasnijem stadijumu HY 3,5. Izuzetak je bio broj lekova (najviši u HY 3), NFOG (najviši u HY 2,5) i HDRS (najviši u HY 3). U pogledu HDRS-a, pacijenti u kasnijim stadijumima (HY 2,5, HY 3, HY 3,5) su na osnovu Hamiltonove skale imali simptome depresije. Za razliku od ovoga, prosečni skorovi HARS u svim HY stadijumima nisu prelazile vrednost višu od 17, koja se uzima kao granična za dijagnozu anksioznosti. S druge strane, skorovi motornih aspekata bolesti su bili najviši u najkasnijem stadijumu, što je očekivano s obzirom na progresivni motorni deficit.

Statistički značajno niže vrednosti motornih i nemotornih fenomena su primećeni kod pacijenata u prva tri stadijuma bolesti (HY 1, HY 1,5 i HY 2) u pogledu dužine bolesti, FES, SADS i HDRS. S druge strane, motorni skor (UPDRS 3) je bio jedini klinički parametar koji je pokazao statistički značajnu razliku između svih HY stadijuma (izuzev početna dva HY 1 i HY 1,5), što jasno potvrđuje i opravdava klasifikaciju bolesti na HY stadijume. Dakle, postoji razlika u motornoj funkciji među pacijentima i to tako da se ona pogoršava sa progresijom bolesti. Jedina statistički značajna razlika u HARS skoru je bila utvrđena između stadijuma HY 2 i HY 2,5, mada ni jedan od HY stadijuma nije u proseku zadovoljavao kriterijume za anksioznost na osnovu Hamiltonove skale.

Iz svega navedenog, naša studija je pokazala da se kliničke karakteristike pacijenata sa PB značajno razlikuju u odnosu na postojanje pada u prethodnih 6 meseci. Dalje, postoji visoko statistički značajna povezanost između kliničkih karakteristika pacijenata sa stadijumom bolesti na skali HY. Analiza ovih parametara prema HY stadijumu je pokazala da bolesnici u ranijim fazama bolesti bolje motorno funkcionišu i imaju manje izražene nemotorne fenomene PB.

Analiza farmakoterapije bolesnika sa PB je ukazala na to da levodopa predstavlja osnov farmakološkog lečenja naših pacijenata (143). Osamdeset osam procenata naših ispitanika u terapiji uzima levodopu. Nešto manje pacijenata koji nisu padali uzima levodopu u odnosu na one koji su padali (85% naspram 90%). Pored levodope, najčešće korišćeni lekovi za PB su amantadin i dopaminski agonisti pramipeksol i ropinirol. Pored ovih, u manjem procentu se koriste atipični antipsihotik klozapin, sedativi i antidepresivi. Ipak, 5% ispitanika ne uzima ni jedno farmakološko sredstvo, iz razloga što im je dijagnoza postavljena u trenutku testiranja ili uzimaju dijetetske preparate (omega-3 masne kiseline i koenzim Q10). U toku su studije sa većim brojem ispitanika koje imaju za cilj procenu povezanosti između koenzima Q10 i usporavanja progresije PB, jer postoje pretpostavke da ova supstanca može modifikovati mehanizam progresije bolesti na subćelijskom nivou (308).

Pacijenti koji ne uzimaju levodopu, najčešće su koristili dopaminske agoniste, pramipeksol i ropinirol. Oni imaju povoljno dejstvo u PB zato što dostižu maksimum već u toku prve nedelje lečenja. Pokazano je da se primenom ovih lekova može izbeći „on-

off" fluktuacija i diskinezije. Izgleda da levodopa doprinosi oksidativnom stresu, a time se ubrzava gubitak preostalih dopaminergičkih neurona (34).

Jedan od ciljeva našeg istraživanja je bila procena kvaliteta života obolelih od PB. Korišćen je generički upitnik SF-36 za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem. Pored ovog upitnika, u proceni kvaliteta života u PB se koriste specifični upitnici *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) i *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL) (309). Brown i saradnici su ukazali na to da ova dva upitnika bolje mere specifične tegobe u PB, dok SF-36 bolje detektuje promene tokom vremena (310). Među našim pacijentima, bol i onesposobljenost zbog emocionalnih problema najmanje narušavaju kvalitet života, dok onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja ima najveći uticaj na kvalitet života obolelih od PB. Interesatno je da je u grupi pacijenata koji nisu doživeli pad najmanji skor HRQL dobijen u domenu opšteg zdravlja, što najviše doprinosi smanjenju kvaliteta života kod ovih pacijenata. Za razliku od njih, bolesnici koji su padali ocenili su najnižim skorom onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja. Naši pacijenti su imali više kompozitne skorove mentalnog u odnosu na fizičko zdravlje.

Takođe, vrednosti svih domena, kompozitnih i totalnog skora su bili statistički značajno niži kod pacijenata koji su doživeli pad u prethodnih 6 meseci. Jedini domen koji se nije razlikovao između ove dve grupe je bio domen onesposobljenosti zbog emocionalnih problema koji su se ogledali u tome da bolesnici provode manje vremena u uobičajenim aktivnostima zbog potištenosti, napetosti i neraspoloženja. Ovaj podatak ukazuje na to da su pacijenti uprkos emocionalnim problemima obavljali planirane dnevne aktivnosti, bez manjeg učinka od nameravanog i održavanja nivoa pažnje na uobičajenom nivou. Evidentno je da postojanje padova i njegovih posledica narušavaju kvalitet života bolesnika.

Kvalitet života u našoj populaciji pacijenata sa PB je do sada testiran PDQ-39 skalom (311). U ovoj studiji je pokazano je da na kvalitet života najviše utiče prisustvo depresije i viši UPDRS 3 skor (tj. veća fizička onesposobljenost), što je potvrdilo i naše istraživanje kroz primenu SF-36 upitnika. Takođe, u našem regionu je pokazano da na kvalitet života u PB utiče stepen onesposobljenosti odnosno stadijum bolesti (312). Međutim, primena upitnika SF-36 među korejskim pacijentima je ukazala na to da je u

toj populaciji bol imao najveći udeo u narušavanju HRQL (313), što je suprotno rezultatima naše studije.

Kada su skorovi kvaliteta života analizirani prema stadijumu bolesti na HY skali, najniži skorovi kvaliteta života su primećeni u najkasnijem stadijumu bolesti HY 3,5. U domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja u najkasnijem stadijumu PB nije ostvarena pozitivna vrednost i ujedno predstavlja najniži skor na čitavoj skali. Ovakav rezultat ukazuje na ekstremno visok stepen fizičke disfunkcije kod ovih bolesnika. Takođe, u stadijumu HY 3 i HY 2,5 ovaj domen ima najnižu vrednost i samim tim najviše doprinosi padu kvaliteta života. Druga najniža vrednost kvaliteta života je primećena u domenu fizičkog zdravlja. Slično našim pacijentima, stepen motorne onesposobljenosti u PB je glavni faktor povezan sa nižim kvalitetom života u populaciji pacijenata u Meksiku (314), koja podrazumeva otežan hod, teškoće prilikom penjanja i silaženja niz stepenice, savijanje i naginjanje, nošenje predmeta kao i druge dnevne aktivnosti.

Svi domeni SF-36 upitnika su pokazali visoko statistički značajnu razliku između bar 2 stadijuma. Statistički značajno više skorove kvaliteta života su imali pacijenti u prva tri stadijuma bolesti (HY 1, HY 1,5 i HY 2) u domenima fizičkog zdravlja, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, opšteg zdravlja, vitalnosti, socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja. Ove razlike su se odrazile na 2 kompozitna i ukupan skor kvaliteta života. Izuzetak je jedino domen bola koji je bio značajno manji u stadijumu HY 2 u odnosu na HY 3, dok je onesposobljenost zbog emocionalnih problema u HY 3 bila značajno viša u odnosu na HY 1,5 i HY 2.

Na osnovu naše analize, jasno se uočava da pacijenti u ranijim stadijumima bolesti imaju bolji kvalitet života u odnosu na one u kasnijim stadijumima (HY 2,5, HY 3, HY 3,5) i da kvalitet života opada sa progresijom simptoma PB. Rezultati indijskih istraživača su upravo pokazali da kvalitet života opada sa višim HY stadijumom (315). Slične rezultate su naveli Muslimović i saradnici (316) ukazujući na to da su posturalna nestabilnost i teškoće sa hodom, koje nastaju u kasnijim stadijumima PB, determinante lošijeg kvaliteta života ovih bolesnika. Leonardi i saradnici su primetili da u populaciji italijanskih pacijenata sa PB, stadijum HY 3 i viši imaju značajno niži kvalitet života, veći stepen onesposobljenosti i učestalije nemotorne simptome (317).

Analiza skorova SF-36 upitnika u okviru kohorte koja je praćena godinu dana je potvrdila da između pacijenata koji su doživeli pad i onih koji nisu, domen onesposobljenosti zbog emocionalnih problema nije statistički značajno različit. Takođe, domen socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja između dve grupe u okviru kohorte nije pokazao značajnu razliku. Ovo se može objasniti boljim opštim motornim i nemotornim funkcionisanjem na nivou cele kohorte kada se klinički parametri bolesnika, koji su pali u šestomesečnom periodu pre testiranja, uporede sa njima. Ovi aspekti uslovljavaju više socijalnih interakcija i bolje mentalno funkcionisanje, čime se može objasniti pronađena korelacija kompozitnih skorova fizičkog i mentalnog zdravlja u okviru upitnika za kvalitet života.

U našem istraživanju utvrđena je negativna povezanost svih domena, kompozitnih i totalnog skora kvaliteta života sa dužinom bolesti, i sa skorovima FES, SADS, UPDRS 3, NFOG, HDRS i HARS. Ovaj podatak ukazuje na to da je lošiji kvalitet života povezan sa višim vrednostima ispitivanih parametara. Odnosno, duže trajanje bolesti, strah od pada, lošija samoprocena onesposobljenosti, lošije motorno funkcionisanje, teži stepen *freezing-a*, depresivnost i anksioznost predstavljaju faktore koji se dovode u vezu sa lošijom ocenom kvaliteta života od strane pacijenata sa PB.

Uprkos motornoj simptomatologiji koja, *de facto*, ima najjaču povezanost sa većom onesposobljenošću i lošijim kvalitetom života, nemotorni fenomeni u PB nisu zanemarljivi. Depresija se dijagnostikuje kod 20% do 50% pacijenata sa PB (97). U našoj studiji 48,7% ispitanika je ispunjavalo kriterijum za depresivnost prema HDRS. Među ovim pacijentima, dve trećine je doživelo pad u prethodnih 6 meseci. Depresija u PB je najkonzistentnije povezana sa težinom bolesti, izražena HY skalom (98), a vrednost ukupnog UPDRS skora se takođe smatra prediktorom njenog nastanka kod ovih pacijenata (318).

Iako se anksioznost dijagnostikuje kod 3,6% do 40% pacijenata sa PB (106), njena povezanost sa težinom motornih simptoma još uvek nije dovoljno poznata. U našoj populaciji pacijenata sa PB, 7% ispitanika je ispunjavalo kriterijum za anksioznost prema HARS, što odgovara opsegu prevalencije u literaturi (106). U australijskoj studiji faktora rizika za nastanak anksioznosti navodi se prisustvo diskinezija i čestih „on-off” fluktuacija, dok njena učestalost opada sa uzrastom (106). Ovi autori smatraju da se

anksioznost češće javlja kod bolesnika sa ranim početkom PB. Pasma i saradnici su ukazali na to da anksioznost utiče na posturalnu stabilnost i ravnotežu i kod pacijenata sa PB i kod zdravih kontrola (319).

Brojne studije u različitim populacijama (Slovačka, Portugalija, Brazil) su ukazale na to da depresija i anksioznost utiču na smanjenje kvaliteta života pacijenata sa PB (320-322). U studiji Quelhasa i saradnika navodi se da je anksioznost prediktor lošijeg kvaliteta života (321). U Japanu je takođe pokazana negativna povezanost kvaliteta života sa depresijom i anksioznošću (323) kao i kod naših pacijenata. Prema tome, u proceni stanja bolesnika je neophodno uzeti u obzir ove česte nemotorne fenomene, koji zajedno sa fizičkom onesposobljenošću predstavljaju ključne faktore u narušavanju svakodnevnog funkcionisanja pacijenata sa PB.

Padovi se kod pacijenata sa PB javljaju sa različitom učestalošću. Retrospektivne kohortne studije su pokazale raspon prevalencije padova od 38% do 64% (324, 325). S druge strane, u nekim prospektivnim studijama ovaj opseg se kretao od 51% do 68% (246, 326, 327). Ukazano je na to da su prethodni padovi, strah od pada, kognitivna narušenost i dužina bolesti nezavisni faktori rizika za padove u PB (246, 327).

Naše istraživanje je imalo za cilj utvrđivanje učestalosti padova i njihovih karakteristika kod pacijenata sa PB. Kada su padovi analizirani u uzorku od 300 pacijenata, utvrđeno je da je prevalencija padova u šestomesečnom periodu pre testiranja bila 60%. Sličnu rasprostranjenost padova za isti vremenski period i isti tip studije (studija preseka) beleže i autori u Kanadi (70% u uzorku od 109 bolesnika) (328). S druge strane, u poljskoj studiji preseka (329) je navedena prevalencija padova od 50% (u uzorku od 104 ispitanika), ali je posmatrani vremenski period bio godinu dana. U našoj studiji je zabeleženo da su se padovi javljali češće van kuće i u toku dana tj. na dnevnom svetlu. Ali, pad je gotovo podjednako bio prouzrokovan spoljašnjim faktorima tj. faktorima sredine (49%) i unutrašnjim faktorima (46,6%). Spoljašnji faktori su podrazumevali spoticanje o prepreku na putu (30,6%) i proklizavanje na podlozi (18,3%). Padovi koji se dešavaju van kuće mogu biti povezani sa vremenskim uslovima kao što su npr. kiša i niske temperature (330). Postavlja se pitanje da li su pacijenti padali zato što su iznenada naišli na prepreku ili nisu dovoljno visoko podigli stopalo od podloge kako bi je prekoračili. Primećeno je da unutar kuće pad vrlo često može biti uslovljen spoticanjem o

tepih i prag ili prelaskom sa pločica na parket (331), što su i naši pacijenti navodili kao uzrok pada ili situacije u kojoj zamalo nisu pali. Unutrašnji faktori koji su usloveli pad među bolesnicima u čitavom uzorku, obuhvatali su latero/antero/retropulziju, slabost nogu, gubitak ravnoteže, vrtoglavicu/nesvesticu i *freezing*. U prospektivnoj studiji Bloem i saradnika istaknuto je da pacijenti sa PB češće padaju zbog unutrašnjih činilaca (246).

Većina padova na nivou čitavog uzorka pacijenata bila je takva da su pacijenti bili u stanju sami da ustanu (58%). Onima kojima je pomoć pri ustajanju bila potrebna, pomogli su uglavnom članovi porodice (70%). Nešto više od jedne trećine bolesnika (38,9%) je imala povredu pri padu. Među povredama najviše je bilo kontuzija (kolena i lakta), a najmanje fraktura. Od 180 pacijenata koji su pali u periodu od 6 meseci pre testiranja, ni jedan nije imao frakturu butne kosti. Najčešća fraktura među našim pacijenatima je bila fraktura radijusa (7,0%). Samo 1,7% bolesnika je hospitalizovano zbog posledica pada.

S druge strane, padovi koji su se dogodili tokom praćenja od godinu dana u kohorti od 120 pacijenata imali su nešto drugačije karakteristike. Prevalencija padova je bila 30,8%, što je manje nego u našem čitavom uzorku. Ipak, ova prevalencija je uporediva sa nalazima skorašnje prospektivne studije iz SAD-a, gde je prevalencija padova tokom jednogodišnjeg praćenja bila 23% (332). Analizirajući rasprostranjenost padova na nivou našeg čitavog uzorka i u kohorti koja je praćena, treba uzeti u obzir da su pacijenti u kohorti imali statistički značajno niže skorove na svim testiranim motornim i nemotornim skalama, pa je samim tim bila i manja verovatnoća da dožive pad.

Tokom jednogodišnjeg praćenja, padovi su se češće događali u zatvorenom prostoru (61,0%), što je suprotno od lokacije većine padova u našem celom uzorku ispitanika. Međutim, ovaj nalaz je sličan nalazima prospektivne studije Bloem i saradnika kod kojih su padovi u zatvorenom prostoru registrovani kod 60% pacijenata (246). Ashburn i saradnici iz Engleske su u prospektivnoj kohortnoj studiji pokazali da je učestalost padova u zatvorenom prostoru čak 80% (241).

Padovi u kohorti pacijenata su se najvećim delom događali u toku dana, što odgovara vremenu nastanka padova i kod bolesnika koji su pali pre testiranja. Najčešći uzrok pada kod praćenih pacijenata je bila slabost nogu, odnosno, unutrašnji faktor, dok je nakon toga uzrok bio spoljašnje prirode tj. proklizavanje. Ovaj nalaz je drugačiji od

učestalosti padova na nivou celog uzorka pacijenata, gde je na prvom mestu bilo spoticanje tj. spoljašnji faktor. Međutim, isti uzroci padova (spoticanje, proklizavanje, slabost nogu, gubitak ravnoteže, vrtoglavica/nesvestica, *freezing*, latero/antero/retropulzija) bili su registrovani i među pacijentima koji su pali pre testiranja i među onima koji su pali tokom praćenja. Smatra se da unutrašnji činioci više nego spoljašnji doprinose nastanku padova kod bolesnika sa PB (246). Takođe, Ashburn i saradnici (241) su pokazali da se kod engleskih pacijenata, koji su prospektivno praćeni godinu dana, većina padova (45%) dešava prilikom hodanja, dok je samo 13% padova bilo prouzrokovano spoticanjem. S druge strane, u uslovima kontinentalne klime sa jasno razgraničenim godišnjim dobima, moraju se uzeti u obzir i vremenske prilike, poput padavina i leda, koje uslovljavaju padove ne samo kod pacijenata sa PB, već i kod zdravih.

Većina padova, koja se dogodila tokom praćenja, je zahtevala pomoć prilikom ustajanja (78%), što je suprotno u odnosu na situaciju kod pacijenata sa istorijom pada u periodu od 6 meseci pre testiranja. U obe analizirane grupe, uglavnom su članovi porodice bili ti koji su pomogli pacijentu da ustane. Postojanje povrede, kao ishoda padova u kohorti koja je praćena, je ređe registrovano nego na nivou celog uzorka (14,3% u odnosu na 38,9%), ali je distribucija povreda bila slična tj. najčešća povreda je bila kontuzija sa lokalizacijom na kolenu, a najređa fraktura. Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (243, 326).

Interesantno je da su karakteristike padova tokom praćenja bile nešto drugačije od karakteristika padova na nivou celog uzorka pacijenata. Pre svega, bolesnici u kohorti su češće padali unutra, pri čemu je najčešći uzrok za pad bila slabost donjih ekstremiteta (unutrašnji činilac). Treba imati u vidu da su bolesnici u kohorti za praćenje imali bolje skorove motornog funkcionisanja i nemotornu simptomatologiju u odnosu na one koji su padali u periodu od 6 meseci pre testiranja. Međutim, uprkos boljim rezultatima na nivou cele kohorte, primećeno je da su bolesnici koji su padali tokom godinu dana praćenja imali statistički značajno veći strah od pada i lošiju samoprocenu onesposobljenosti. Istovremeno kod pacijenata koji su pali u periodu praćenja, prosečan HDRS skor je zadovoljio kriterijume za dijagnozu depresije. Ove razlike nisu ustanovljene između

pacijenata koji su padali sa različitom učestalošću, što bi ukazivalo na to da motorna i nemotorna simptomatologija PB uslovljava pad, ali ne i veći broj padova.

Primećeno je da pacijenti sa PB imaju povećan rizik za nastanak frakture kuka kao posledicu pada (333). U našoj studiji nakon godinu dana praćenja, zabeležena je jedna fraktura radijusa i jedna fraktura femura, koja nije bila zabeležena među pacijentima sa istorijom pada na nivou celog uzorka. Obe navedene frakture su se javile kod osoba ženskog pola i to u 2 kasnija stadijuma PB, HY 2,5 i HY 3. Dakle, fraktura kao najteži ishod pada u PB se nije dogodila u ranijim fazama PB. U pogledu prevalencije padova, naši rezultati su pokazali da su padovi manje prisutni kod ženskog nego kod muškog pola, kako na nivou celog uzorka, tako i u kohorti za praćenje. Ovakav rezultat bi mogao biti posledica zastupljenosti polova u našem uzorku (odnos muškarci:žene 1,6:1 u celom uzorku i 2:1 u kohorti za praćenje). Međutim, incidencija i prevalencija fraktura među našim ispitanicima je bila ograničena samo na ženski pol.

U jednom slučaju, fraktura ruke je nastala kao posledica spoljašnjeg faktora tj. odrona zemljanih stepenica, dok je u drugom slučaju fraktura kuka nastala kao posledica unutrašnjeg faktora tj. lateropulzije. Wielinski i saradnici su pokazali da je ženski pol bio udružen sa većim rizikom za nastanak frakture nakon pada kod pacijenata sa PB (334). Međutim, interesantno je da u pomenutoj studiji ženski pol nije bio prediktor za nastanak bilo kakve povrede, ukoliko se izuzmu frakture (334). U navedenoj studiji učestalost fraktura, kao ishoda padova bolesnika sa PB, je bila veća (21,2%) nego prevalencija u našoj studiji. Međutim, i u ovoj studiji najučestalije frakture su bile frakture kuka (27,8%). Prevalencija frakture kuka kao posledice pada u PB u našoj studiji (2,7%) je najpribližnija rezultatu studije Idjadi i saradnika iz SAD-a, gde je hirurškoj intervenciji zbog frakture kuka podvrgnuto 3,4% bolesnika (335). Za razliku od ove, prospektivna studija na Tajvanu je pokazala prevalenciju fraktura kuka od 10,4%, ali je obuhvatila duži period praćenja koji je iznostio 8 godina (336). Ovakav rezultat se može i očekivati s obzirom na to da se sa dužim vremenom praćenja povećava verovatnoća nastanka pada.

Jedan od ciljeva studije je bio utvrđivanje faktora rizika za nastanak padova kod pacijenata sa PB. Iako su u univarijantnoj regresionoj analizi faktori rizika za pad među našim pacijentima sa PB bili brojni i to mahom sve ispitivane kliničke karakteristike, multivarijantni model je utvrdio da dužina PB od 6 i više godina, SADS skor iznad 55 i

ukupni UPDRS iznad 68 predstavljaju nezavisne rizike za pad kod ovih bolesnika. Duže trajanje bolesti i progresija PB koja se ogleda u pogoršavanju motornih, pa i nemotornih simptoma, imaju značajnu ulogu u generisanju padova. Trajanje bolesti od 6 i više godina 2 puta češće uzrokuje nastanak pada u našem uzorku pacijenata. I drugi autori su primetili da oni koji padaju duže boluju od PB, ali u tim populacijama nije dobijena statistička značajnost u vezi sa ovim kliničkim parametrom (246, 334).

Uvidom u literaturu do sada skor SADS nije testiran u predikciji padova u PB, pa naši rezultati predstavljaju jedinstvene nalaze. Primenjeni upitnik je pokazao izuzetne psihometrijske karakteristike, dok je metodom kompleksnije analize, kao što je multivarijantna regresija, izdvojen kao prediktor pada. Skor veći od 55 praktično podrazumeva da pacijenti sa PB obavljaju najmanje 20 dnevnih aktivnosti tako da moraju da se napregnu da ostvare nameravanu radnju, dok 5 aktivnosti zahteva izuzetan napor ili pomoć drugog lica. Dakle, pacijent koji ima rizik za pad, obavlja sve dnevne aktivnosti sa umerenom do izraženom teškoćom. Naši rezultati ukazuju na to da postoje razlozi za široku upotrebu SADS upitnika prilikom praćenja i kontrole pacijenata sa PB.

Upitnik UPDRS koji uključuje motorno testiranje je suvereni instrument u proceni težine PB, koji opravdano predstavlja osnov kliničke evaluacije ovih pacijenata. U našoj analizi ovaj test je pokazao najveću meru efekta, a njegova granična vrednost od 68 i više ukazuje na to da je kod ovih bolesnika 13 puta veći rizik za nastanak pada. Meta-analiza prospektivnih studija koje su procenjivale padove kod pacijenata sa PB je takođe ukazala na to da viši ukupni skorovi u UPDRS upitniku predstavljaju prediktore pada, mada je mera efekta nakon ove studije procenjena na nivo od 60% (248). Više autora navodi da su prethodni padovi najjači prediktor novog pada u budućnosti (246, 248, 334), ali naše istraživanje nije uvrstilo ovu analizu u svoje rezultate. S druge strane, ponovljeni padovi u PB ne treba da budu zanemareni, jer u takvim uslovima postoji veća verovatnoća gubitka samostalnosti, hospitalizacije i smeštanja pacijenta u gerontološke centre (248).

Naš multivarijantni model je izdvojio jedan protektivni faktor, koji se odnosio na ranije bavljenje sportom. Prema dobijenim rezultatima, ovaj faktor smanjuje rizik za pad za 60%. Prema podacima iz literature, efekti bavljenja fizičkom aktivnošću doprinose smanjenju motornih simptoma PB, što samim tim utiče na nemotorne aspekte bolesti i poboljšanje kvaliteta života (300, 301). Interesantno je da i ples, a ne samo planska

fizička aktivnost utiče na poboljšanje simptoma PB (302, 303). Pretpostavlja se da fizička aktivnost uopšte, može da bude protektivni faktor i u nastanku i progresiji PB. Verovatno da bolja fizička agilnost i motorika perzistiraju i kasnije u životu kod osoba koje su se bavile sportom, pa tako verovatno i pacijenti mogu lakše da preveniraju pad. Ipak, neophodno je sprovesti veće prospektivne kohortne studije kako bi se ova potencijalna uzročno-posledična veza mogla dokazati.

U analizi faktora rizika za pad u kohorti koja je praćena godinu dana, univarijantna regresija je ukazala na to da manji broj faktora doprinosi nastanku pada, u poređenju sa brojem faktora na nivou celog uzorka pacijenata sa PB. Naime, nije izdvojen ni jedan od socio-demografskih parametara, dok su od kliničkih izdvojeni skorovi SADS, ukupan UPDRS, kao i njegovi subskorovi UPDRS 2 i UPDRS 4. U finalnom multivarijantnom modelu, prediktori padova među pacijentima koji su doživeli pad tokom godinu dana praćenja su bili skor UPDRS 2 viši od 12 i skor SADS viši od 40.

Ovi rezultati se donekle podudaraju za rizicima za pad na nivou celog uzorka. Skor UPDRS 2 se odnosio na pacijentovu procenu obavljanja svakodnevnih radnji, koje se samo delimično poklapaju sa aktivnostima iz SADS upitnika. Skor SADS od 40 i više podrazumeva da pacijent ima teškoće prilikom obavljanja 15 od 25 dnevnih radnji, ukazujući na to da blage do umerene promene funkcionisanja predstavljaju rizik za pad. Slično ovoj multivarijantnoj analizi, prilikom validacije SADS upitnika granična vrednost za padove među pacijentima sa PB na osnovu ROC krive bila je 39, što ukazuje na to da je skor postojan kroz različite vidove analize.

Ovaj upitnik je ponovo zbog svojih karakteristika bio suveren prediktor pada, kako u populaciji pacijenata koji su padali u periodu od 6 meseci pre testiranja, tako i kod onih koji su doživeli pad tokom jednogodišnjeg praćenja. Na ovaj način je potvrđena njegova postojanost kao prediktora padova kod pacijenata sa različitim kliničkim karakteristikama PB. Takođe, ovi rezultati ukazuju na njegovu upotrebnu vrednost u svakodnevnoj praksi i sposobnost da detektuje suptilnije tegobe bolesnika. Dakle, subjektivna procena pacijenta o sopstvenoj onesposobljenosti predstavlja najbolji prediktor padova kod pacijenata koji na fizikalnom pregledu pokažu dobru motoriku bez obzira na dužinu bolesti i HY stadijum.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu hibridne studije učestalosti, faktora rizika i ishoda padova kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, sprovedene u periodu od 15.08.2011. do 01.05.2013. mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. U posmatranom vremenskom periodu 300 pacijenata, koji su se javili na redovni kontrolni pregled u ambulante Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, ispunilo je sve kriterijume za učešće u ovom istraživanju.
2. Odnos muškaraca i žena u čitavom uzorku bio je 1,6:1.
3. Uzrast na početku PB u proseku je iznosio 54 godine.
4. Ukupno 12,7% pacijenata su bili pušači, dok su ostali bili nepušači (55,0%) ili bivši pušači (32,3%).
5. Većina ispitanika (71,7%) se nije bavila sportom pre početka bolesti.
6. Stadijum PB prema HY skali među ispitanicima se kretao od HY 1 do HY 3,5, pri čemu je medijana bio stadijum HY 2. Stadijum bolesti na HY skali je bio povezan sa svim odabranim kliničkim karakteristikama (uzrast, dužina bolesti, broj lekova za PB, skorovi FES, SADS, UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, ukupan UPDRS, NFOG, HDRS i HARS kao i postojanje pada), izuzev sa uzrastom na početku bolesti.
7. Najčešće korišćen lek u terapiji PB je bio levodopa+benzerazid, koga je koristilo 88% pacijenata. Samo 7% ispitanika je uzimalo terapiju koja nije uključivala primenu levodope, dok 5% pacijenata nije uzimalo ni jedno farmakoterapijsko sredstvo u trenutku testiranja.
8. Kulturološki adaptirana verzija upitnika za procenu rizika od pada Tinetijeve (FES) na srpskom jeziku i njene psihometričke karakteristike su pokazale veoma visoku validnost i pouzdanost u merenju straha od pada kod bolesnika sa PB.
9. Psihometričke karakteristike kulturološki adaptiranog upitnika za samoprocenu onesposobljenosti (SADS) na srpskom jeziku, imale su izvanrednu validnost i pouzdanost u evaluaciji stepena onesposobljenosti pacijenata sa PB.
10. Učestalost padova na nivou čitavog uzorka pacijenata bila je 60%.

11. U grupi bolesnika koji su doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja, pad se češće dešavao napolju nego u zatvorenom prostoru i najčešće u prepodnevnim časovima. Uzrok pada je najčešće bilo spoticanje o prepreku na putu, zatim proklizavanje i posturalna nestabilnost u smislu latero/antero/retropulzije.
12. Povredu kao posledicu pada imalo je 38,9% ispitanika. Lekaru se zbog posledica pada obratilo 14,5% ispitanika, dok je 1,7% ispitanika bilo hospitalizovano. Kao ishodi padova zabeležene su kontuzije, lacero-kontuzne povrede i frakture. Najčešća je bila kontuzija kolena, a zatim lakta. Lacero-kontuzne povrede su najčešće bile lokalizovane u predelu glave. Fraktura je bila najređa posledica pada i uglavnom lokalizovana na podlaktici tj. radijusu, zatim, na rebrima, šaci, ramenu i ključnoj kosti.
13. Faktori rizika za nastanak pada među pacijentima sa PB na nivou celog uzorka su bili dužina PB od 6 i više godina, SADS skor iznad 55 i ukupni UPDRS iznad 68. Utvrđeno je da je bavljenje sportom pre početka bolesti protektivni faktor u nastanku padova pacijenata sa PB.
14. Ispitanici koji su doživeli pad pre testiranja bili su statistički značajno stariji u odnosu na one koji nisu pali.
15. PB kod pacijenata koji su padali pre testiranja trajala je statistički značajno duže nego kod onih koji nisu pali.
16. Sve kliničke karakteristike (broj lekova u terapiji PB, HY stadijum, skorovi UPDRS 1, UPDRS 2, UPDRS 3, UPDRS 4, ukupni UPDRS, FES, SADS, NFOG, HDRS i HARS) bile su lošije kod pacijenata koji su doživeli pad u periodu od 6 meseci pre testiranja u odnosu na one koji nisu pali.
17. Svi domeni kvaliteta života, osim onesposobljenosti zbog emocionalnih problema, bili su statistički značajno viši kod pacijenata koji nisu doživeli pad u odnosu na one koji su padali u periodu od 6 meseci pre testiranja. Takođe, oba kompozitna i ukupni skor kvaliteta života su bili statistički značajno viši kod pacijenata koji nisu padali pre testiranja. Pacijenti koji nisu padali pre testiranja imali su bolji kvalitet života u odnosu na one koji su pali.
18. U grupi bolesnika koji nisu doživeli pad tokom 6 meseci pre testiranja, domeni bol i socijalno funkcionisanje su imali najmanji uticaj u narušavanju kvaliteta

- života. Kod ovih bolesnika, domen opšte zdravlje je imao najveći doprinos u smanjenju kvaliteta života, dok je kod bolesnika koji su padali domen onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja najviše uticao na smanjenje kvaliteta života.
19. Svi domeni, oba kompozitna i ukupan skor kvaliteta života SF-36 upitnika su bili obrnuto povezani sa visokom statističkom značajnošću sa stadijumom bolesti po HY, dužinom bolesti, skorovima FES, SADS, UPDRS 3, NFOG, HDRS i HARS skorovima, što je ukazivalo na to da pacijenti u kasnijim stadijumima i oni sa lošijim kliničkim parametrima PB imaju lošiji kvalitet života.
 20. Statistički značajno više skorove kvaliteta života imali su pacijenti u prva tri stadijuma bolesti (HY 1, HY 1,5 i HY 2) u domenima fizičkog zdravlja, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, opšteg zdravlja, vitalnosti, socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja, kao i kompozitnog fizičkog, kompozitnog mentalnog i ukupnog skora.
 21. Statistički značajno niže vrednosti motornih i nemotornih fenomena su zabeležene među pacijentima u prva tri stadijuma bolesti (HY 1, HY 1,5 i HY 2) u pogledu dužine bolesti, FES, SADS i HDRS. Motorni skor (UPDRS 3) je jedini klinički parametar koji je pokazao statistički značajnu razliku između svih HY stadijuma (izuzev početna dva HY 1 i HY 1,5).
 22. Ukupno 120 pacijenata nije doživelo pad u šestomesečnom periodu pre testiranja. Ova kohorta pacijenata je praćena narednih godinu dana od momenta testiranja.
 23. Tokom perioda praćenja pad je zabeležen kod 37 od 120 bolesnika. Prema tome, prevalencija padova u kohorti pacijenata sa PB je bila 30,8%. Ovih 37 bolesnika je ukupno navelo 105 padova. Skoro polovina bolesnika je doživela samo jedan pad tokom perioda praćenja. Duplo manje pacijenata je imalo 2 pada, dok je 3 i više padova bilo zabeleženo kod 27,1% ispitanika.
 24. Stopa incidencije padova je iznosila 8,9/100 pacijenata-meseci praćenja. U pogledu pola, primećeno je da je stopa padova kod muškaraca bila skoro 2 puta veća u odnosu na žene. Najniža stopa incidencije padova je primećena kod bolesnika u HY 1,5 stadijumu, dok je najviša zabeležena u stadijumu HY 2,5.

25. U kohorti za praćenje uzrast između onih koji su pali i onih koji nisu pali nije bio različit.
26. Odnos muškog i ženskog pola u kohorti za praćenje bio je 2:1.
27. U kohorti koja je praćena godinu dana nije bilo razlike u dužini bolesti između pacijenata koji su pali i onih koji nisu.
28. U okviru kohorte koja je praćena, pacijenti koji su pali, imali su lošije skorove na UPDRS 2, UPDRS 4, FES, SADS, HDRS i HARS skalama.
29. Nije bilo razlika u kliničkim karakteristikama pacijenata koji su padali različitom učestalošću tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.
30. Padovi zabeleženi tokom praćenja, češće su se dešavali unutar kuće ili prostorije nego napolju i to najčešće u jutarnjim i prepodnevnim časovima, a najmanje u toku noći. U pogledu uzroka pada, najčešće je navedena slabost nogu (21,0%) i proklizavanje (19,0%).
31. Neku vrstu povrede kao posledicu pada navelo je 14,3% ispitanika. Zbog posledica i karakteristika pada, lekarska intervencija je zahtevana u 3,0% svih padova tokom jednogodišnjeg praćenja. Samo jedan pad (1,0%) je zahtevao hospitalizaciju. Zabeležene povrede su bile kontuzije, i to najčešće kolena, ogrebotine/oguljotine i frakture, kojih je bilo najmanje (11,8%).
32. Od svih ishoda padova, fraktura se dogodila u 2 slučaja i oba kod osoba ženskog pola. Frakture su bile lokalizovane na radijusu i femuru. Tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, fraktura je bila ishod u 1,9% padova, odnosno kod 5,5% bolesnika. Stopa incidencije fraktura je iznosila 0,2/100 pacijenata-meseci praćenja. Specifična stopa fraktura u odnosu na ženski pol je bila 0,6/100 pacijenata-meseci praćenja, dok je kod muškaraca bila 0. Po jedna fraktura se dogodila u HY 2,5 (incidencija 0,5/100 pacijeanta-meseci praćenja) i HY 3 (incidencija 0,9/100 pacijenata-meseci praćenja) stadijumu.
33. Prediktori padova među pacijentima koji su doživeli pad tokom godinu dana praćenja bili su skor UPDRS 2 viši od 12 i skor SADS viši od 40.
34. U pogledu situacije da pacijent za malo padne, ispitanici u kohorti za praćenje su naveli da je aktivnost koja je najčešće prethodila ovakvoj situaciji bila spoticanje i latero/antero/retropulzija. Ovo se uglavnom dešavalo na dnevnoj svetlosti

odnosno u toku dana. Ispitanici su najčešće izbegavali pad tako što su se pridržali za predmete/objekte u blizini (nameštaj, zid, ograda, automobili). Skoro trećina pacijenata je uspevala samostalno da održi ravnotežu tako što bi zastali ili napravili više koraka. Najređe je bolesnicima bila potrebna pomoć drugog lica kako bi izbegli pad.

35. U kohorti koja je praćena godinu dana, viši skorovi kvaliteta života su zabeleženi u svim domenima osim za socijalno funkcionisanje, onesposobljenost zbog emocionalnih problema i mentalno zdravlje među pacijentima koji nisu u ovom periodu doživeli pad. Kompozitni skor fizičkog zdravlja je bio niži među pacijentima koji su pali, dok mentalni skor nije pokazao značajnu razliku. Ukupan skor kvaliteta života je bio značajno niži kod onih koji su doživeli pad tokom jednogodišnjeg praćenja u odnosu na one koji u ovom periodu nisu pali. Najveći doprinos smanjenju kvaliteta života u obe grupe pacijenata u kohorti za praćenje je imao domen onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja.

7. LITERATURA

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79 (4): 368–76.
2. Kukull WA, Bowen JD. Public health, epidemiology and neurological disorders. In: Detels R. Et al. eds. *Oxford Textbook of Public Health*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1369-1395.
3. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363 (9423):1783–93.
4. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1998.
5. Grazina R, Massano J. Physical exercise and Parkinson's disease: influence on symptoms, disease course and prevention. *Rev Neurosci* 2013; 15:1-14.
6. Janca A, Prilipko L, Saeaceno B. A World Health Organization perspective on neurology and neuroscience. *Arch Neurol* 2000;57:1786-1788.
7. Lang A. Parkinsonism. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa. Saunders Elsevier, 2007.
8. Tuite PJ, Krawczewski K. Parkinsonism: a review-of-systems approach to diagnosis. *Seminars in Neurology* 2007; 27(2): 113–22.
9. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* 2004; 117(6): 412–9.
10. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull* 2008; 86 (1): 109–27.
11. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009; 132: 156–71.
12. Mitra K, Gangopadhaya PK, Das SK Parkinsonism plus syndrome - a review. *Neurol India* 2003; 51(2):183-188.
13. Lang AE, Koller WC, Fahn S. Psychogenic Parkinsonism. *Arch Neurol* 1995; 52(8): 802-10.
14. Jankovic J. Diagnosis and treatment of psychogenic parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82:1300-3.

15. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14(2):223-36.
16. Dr James Parkinson. Information sheet. Parkinson's disease Society. http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS75_DrJamesParkinson_0308.pdf
17. Lazarević KL. Paralysis agitans (jedan slučaj ove bolesti). *Srpski Arhiv* 1887; 9:186-197.
18. History of Parkinson's disease. <http://viartis.net/parkinsons.disease/history.htm>
19. Rana AQ. 50 Ways Parkinson's Could Affect You. iUniverse, 2010, p. 1-6.
20. Huang Di Nei Jing (Yellow Emperor's Canon of Medicine). http://tcmdiscovery.com/TCM-Topic/info/20080909_48.html
21. Fix JD. Basal Ganglia and the Striatal Motor System. *Neuroanatomy (Board Review Series)*, 4th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2008.
22. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. Savremena administracija Beograd, 1999.
23. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45(8):915-21.
24. Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry*, 4th Ed. New York: W. H. Freeman, 2005.
25. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol Path* 2001; 54:414-8.
26. Proctor PH, McGinness JE. The function of melanin. *Arch Dermatol* 1986; 122(5): 507-8.
27. Zecca L, Fariello R, Riederer P, Sulzer D, Gatti A, Tampellini D. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Letters* 2002; 510(3):216-20.
28. Deniau, JM, Kitai ST, Donoghue JP, Grofova, I. Neuronal interactions in the substantia nigra pars reticulata through axon collaterals of the projection neurons. An electrophysiological and morphological study. *Exp Brain Res* 1992; 47(1):105-13.

29. Pioli EY, Meissner W, Sohr R, Gross CE, Bezard E, Bioulac BH. Differential behavioral effects of partial bilateral lesions of ventral tegmental area or substantia nigra pars compacta in rats. *Neuroscience* 2008; 153(4):1213–24.
30. Ljungberg T, Apicella P, Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 1992;67(1):145–163.
31. Wise RA. Dopamine, learning, and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(6):483–94.
32. Girault J, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol* 2004; 61(5):641–4.
33. Kienast T, Heinz A. Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5(1):109–31.
34. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija*. 19. izdanje, Elit Medica, 2004.
35. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(1):13–25.
36. Zigmond MJ, Hastings TG. Neurochemical responses to lesions of dopaminergic neurons: implications for compensation and neuropathology. *Adv Pharmacol* 1998; 42:788-92.
37. McCallum SE, Parameswaran N, Perez XA, Bao S, McIntosh JM, Grady SR et al. Compensation in pre-synaptic dopaminergic function following nigrostriatal damage in primates. *J Neurochem* 2006;96:960–72.
38. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences* 2007;30(5):194–202.
39. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl 3):S548–59.
40. Lambert M, Schimmelmann B, Karow A, Naber D. Subjective well-being and initial dysphoric reaction under antipsychotic drugs - concepts, measurement and clinical relevance. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(Suppl 3):S181–90.
41. Gildea JJ. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(1):28–32.
42. Bryant BJ, Knights KM. *Pharmacology for Health Professionals*, 2nd Ed. Elsevier Australia, 2009.

43. Jose P, Eisner G, Felder R. Regulation of blood pressure by dopamine receptors. *Nephron Physiol* 2003;95(2):19–27.
44. Hurst JH, LeWitt PA, Burns RS, Foster NL, Lovenberg W. CSF dopamine-beta-hydroxylase activity in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:565-8.
45. Hattori T, Singh VK, McGeer EG, McGeer PL. Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase containing neostriatal neurons and their relationship with dopaminergic synapses. *Brain Res* 1976;102:164–73.
46. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A sub-cortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;288:213–8.
47. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: Comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48:413–21.
48. Mattila PM, Røyttä M, Lönnberg P, Marjamäki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2001;102(2):160-6.
49. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275:321–8.
50. Moron JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci* 2002; 22(2):389-95.
51. Pintor L, Baillès E, Valdeoriola F, Toloso E, Martí MJ, de Pablo J. Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(1):59-64.
52. Bédard MA, el Massioui F, Malapani C, Dubois B, Pillon B, Renault B, Agid Y. Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha 1 agonist. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(2):108-17.
53. Steinbusch HWM. Serotonin-immunoreactive neurons and their projection in the CNS. Björklund A, Hökfelt T, Kuhar ML (eds.). *Classical Transmitters and Receptors in*

the CNS. Part II. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 3. Amsterdam Elsevier, 1984.

54. Mayeaux R, Stern Y, Cote L Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:642–6.

55. Tan SK, Hartung H, Sharp T, Temel Y. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? *Neuropharmacology* 2011; 61(3):387-99.

56. Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord* 2009;24(9):1255-66.

57. Galvan A, Wichmann T. GABAergic circuits in the basal ganglia and movement disorders. *Prog Brain Res* 2007;160:287-312.

58. Perry TL, Javoy-Agid F, Agid Y, Fibiger HC. Striatal GABAergic Neuronal Activity Is Not Reduced in Parkinson's Disease. *J Neurochem* 1983;40(4):1120–3.

59. Dickson DW. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a009258

60. Dickson DW. Neuropathology of movement disorders. Toloso E, Jankovic J (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

61. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci* 2002;11(1):19-28.

62. Gibb WR, Scott T, Lees AJ. Neuronal inclusions of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:2–11.

63. Dickson DW, Feany MB, Yen SH, Mattiace LA, Davies P. Cytoskeletal pathology in non-Alzheimer degenerative dementia: new lesions in diffuse Lewy body disease, Pick's disease, and corticobasal degeneration. *J Neural Transm Suppl* 1996; 47:31–46.

64. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010;16 (6):653–61.

65. Grupa autora. *Patologija*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2003.

66. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045–7.

67. Chartier-Harlin CM, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S et al. α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364(9440): 1167–9.
68. Fortin DL, Troyer MD, Nakamura K, Kubo S, Anthony MD, Edwards RH. Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein. *J Neurosci* 2004;24:6715–23.
69. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000; 25:239–52.
70. Trojanowski JQ, Lee VM. Parkinson's disease and related synucleinopathies are a new class of nervous system amyloidoses. *Neurotoxicology* 2002; 23:457–60.
71. Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J Neurochem* 2007;103:17–37.
72. Levy OA, Malagelada C, Greene LA. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis* 2009;14(4):478–500.
73. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1128–39.
74. Lević Z. Osnovi savremene neurologije. 9. izdanje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2005.
75. JM Hausdorff, ME Cudkowicz, R Firtion, JY Wei, AL Goldberger. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1998;13:428–37.
76. W Zijlstra, AW Rutgers, TW van Weerden. Voluntary and involuntary adaptation of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture* 1998;7:53–63.
77. Giladi N, McMahoan D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42:333–9.
78. Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:53–61.
79. Pahapill PA and Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767–83.

80. Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, Silburn PA. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery* 2011; 69(6):1248-53.
81. Lozza C, Baron JC, Eidelberg D, Mentis MJ, Carbon M, Marie RM. Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum Brain Map* 2004; 22:236-45.
82. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(6):1032-41.
83. Montgomery EB Jr, Huang H, Walker HC, Guthrie BL, Watts RL. High-frequency deep brain stimulation of the putamen improves bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(12):2232-8.
84. Dorval AD, Kuncel AM, Birdno MJ, Turner DA, Grill WM. Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J Neurophysiol* 2010;104(2):911-21.
85. Negro C. Le Phenomena "de la Roue Dentee". *Encephale* 1928; 23:203-4.
86. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosur Psychiatr* 1981;44:534-546.
87. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl 1):S87-9.
88. Dovzhenok A, Rubchinsky LL. On the origin of tremor in Parkinson's disease. *PLoS One* 2012;7(7):e41598.
89. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(Suppl 1):S85-6.
90. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005;128:570-83.
91. Peterson, BW. Cervicocollic and Cervicoocular Reflexes. Peterson, BW and Richmond, FJ (eds). *Control of Head Movement*, Oxford University Press, 1988.
92. Shimura H, Tanaka R, Urabe T, Tanaka S, Hattori N. Art and Parkinson's disease: a dramatic change in an artist's style as an initial symptom. *J Neurol* 2012; 259(5):879-81.

93. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235-45.
94. Fernandez HH. Nonmotor complications of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med* 2012;79(Suppl 2):S14-8.
95. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1641-9.
96. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord* 2011;26(11):2110-3.
97. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251(Suppl 6):VI/24-7.
98. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107(1):59-71.
99. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord* 2011;132(1-2):82-8.
100. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128(Pt 6):1314-22.
101. Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010;75(21):1920-7.
102. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77(5):579-84.
103. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73(6):636-42.
104. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:243-54.

105. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord* 2012; 27(2):174-8.
106. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25(7):838-45.
107. Kano O, Ikeda K, Cridebring D, Takazawa T, Yoshii Y, Iwasaki Y. Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011:143547.
108. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(4):383-92.
109. Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001;77(904):89-93.
110. Chen YK, Lu JY, Chan DM, Mok VC, Yeung MA, Wong KS et al. Anxiety disorders in Chinese patients with Parkinson's disease. *Int J Psychiatry Med* 2010; 40(1):97-107.
111. Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8(4):501-6.
112. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3):408-13.
113. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(10):1084-8.
114. Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MM, Vital MA. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology* 2012; 62(1):115-24.
115. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 17):S358-66.
116. Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol* 2012;3:88.
117. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2(4):229-37.

118. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community based, prospective study. *Neurology* 2001; 56:730-6.
119. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111(10-11):1303-15.
120. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003; 20(2):1309-19.
121. Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Ishioka T, Sawada Y et al. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2009; 24(6):854-62.
122. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123(Pt 4):733-45.
123. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64(4):533-5.
124. Fénelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(12):1699-703.
125. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5(6):331-42.
126. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2009; 72(21 suppl 4):S1-S136.
127. Rana AQ, Yousuf MS, Awan N, Fattah A. Impact of progression of Parkinson's disease on drooling in various ethnic groups. *Eur Neurol* 2012; 67(5):312-4.
128. Salat-Foix D, Suchowersky O. The management of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(2):239-48.
129. Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol* 2012; 44(2):415-24.
130. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Senard JM et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(5):501-5.

131. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:294-315.
132. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7):VII42-47.
133. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(6):375-83.
134. Louter M, Aarden WC, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259(10):2031-40.
135. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2002;19:733-9.
136. Park A, Stacy M. Dopamine-induced nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011:485063.
137. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:287-93.
138. Djamshidian A, Cardoso F, Grosset D, Bowden-Jones H, Lees AJ. Pathological gambling in PD – a review of the literature. *Mov Disord* 2011; 26(11):1976-84.
139. Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl 1):S80-4.
140. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67(5):589-95.
141. Lyons KE, Friedman JH, Hermanowicz N, Isaacson SH, Hauser RA, Hersch BP et al. Orally disintegrating selegiline in Parkinson patients with dopamine agonist-related adverse effects. *Clin Neuropharm* 2010; 33:5-10.
142. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969;280(7):337-45.
143. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969;21(4):343-54.

144. Wächter T, Mínguez-Castellanos A, Valldeoriola F, Herzog J, Stoevelaar H. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(4):641-6.
145. Hörnquist JO. Quality of life: concept and assessment. *Scand J Soc Med* 1990; 18(1):69-79.
146. Schalock RL. The concept of quality of life: what we know and do not know. *J Intellect Disabil Res* 2004;48(3):203-16.
147. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118(8):622-9.
148. Patrick DL, Erikson P. Health status and health policy. New York: Oxford University Press, 1993.
149. The WHOQOL Group. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization quality of life instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.
150. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):1-9.
151. Koplas PA, Gans HB, Wisely MP, Kuchibhatla M, Cutson TM, Gold DT et al. Quality of life and Parkinson's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(4):M197-202.
152. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15(2):216-23.
153. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69(3):308-12.
154. Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(4):221-6.
155. Task Force of the Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 4):1-6.
156. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011;77(8):767-74.

157. Fung VS, Herawati L, Wan Y. Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group; QUEST-AP Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord* 2009; 24(1):25-31.
158. Ebersbach G, Hahn K, Lorrain M, Storch A. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51(3):e125-8.
159. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908.
160. Just H, Ostergaard K. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. *Mov Disord* 2002; 17(3):539-45.
161. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009; 256(8):1321-9.
162. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home-based exercise programme to reduce risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 678–84.
163. Quinn NP, Critchley P, Marsden CP. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987;2:73-92.
164. Van Den Eeden SK, Tanner C, Bernstein CM, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157:1015–22.
165. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63:1240–4.
166. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78(8):819-24.
167. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75(4):637-9.

168. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525–35.
169. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467–86.
170. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(1):19-31.
171. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993;12:195-208.
172. Marras C, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. Watts RL, Koller WC, (eds). *Movement disorders, neurologic principles and practice*, 2nd ed. New York, McGraw Hill, 2004.
173. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356–64.
174. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, 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(11 Suppl 5):S21-3.
175. Posada IJ, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ et al. Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord* 2011;26(14):2522-9.
176. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality. A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 2008; 70(16):1423-30.
177. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality From Parkinson Disease. *Arch Neurol* 1997;54(3):260-4.
178. Allyson Jones C, Wayne Martin WR, Wieler M, King-Jesso P, Voaklander DC. Incidence and mortality of Parkinson's disease in older Canadians. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(4):327-31.

179. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18(11):1312-6.
180. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(7):434-7.
181. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 2006; 253(1):33-7.
182. Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, Cheung CM, Lee CN, Li R, Yeung E. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(6):607-11.
183. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing* 2010; 39(2):156-61.
184. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(6):359-66.
185. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274: 1197-9.
186. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009;18(R1):R48-59.
187. Trotta L, Guella I, Soldà G, Sironi F, Tesei S, Canesi M et al. SNCA and MAPT genes: Independent and joint effects in Parkinson disease in the Italian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):257-62.
188. Elbaz A, Ross OA, Ioannidis JP, Soto-Ortolaza AI, Moisan F, Aasly J et al. Independent and joint effects of the MAPT and SNCA genes in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2011;69(5):778-92.
189. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(1):a008888.

190. Gao J, Nalls MA, Shi M, Joubert BR, Hernandez DG, Huang X, Hollenbeck A, Singleton AB, Chen H. An exploratory analysis on gene-environment interactions for Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2012;33(10):2528.e1-6.
191. Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, Rhodes SL, Montimurro J, Kay DM et al. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genet* 2011;7(8):e1002237.
192. McCulloch CC, Kay DM, Factor SA, Samii A, Nutt JG, Higgins DS et al. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Hum Genet* 2008;123(3):257-65.
193. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219:979–80.
194. Rajput AH, Utti RJ, Stern W, Lavery W. Early onset Parkinson's disease in Saskatchewan – environmental considerations for etiology. *Can J Neurol Sci* 1986; 13:312-6.
195. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007; 64(10):666-72.
196. Rajput AH, Utti RJ, Stern W, Lavery W, O'Donnell K, O'Donnell D et al. Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14:414-8.
197. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21:435–40.
198. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000; 3:1301–06.
199. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002;10(2):119-27.

200. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M et al. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011; 119(6):866–72.
201. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8:297–309.
202. Harris MA, Tsui JK, Marion SA, Shen H, Teschke K. Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord* 2012; 27(9):1111-7.
203. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6(3):114-24.
204. de Pedro-Cuesta J, Gudmundsson G, Abaira V, Gudmundsson G, Löve A, Tulinius H et al. Whooping cough and Parkinson's disease. The Europarkinson Preparatory Activity Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25(6):1301-11.
205. Pearce JM. Baron Constantin von Economo and encephalitis lethargica. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60:167.
206. Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004;127(Pt 1):21–33.
207. Goldman SM, Kamel F, Ross GW, Jewell SA, Bhudhikanok GS, Umbach D et al. Head injury, α -synuclein Rep1, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2012;71(1):40-8.
208. Rugbjerg K, Ritz B, Korbo L, Martinussen N, Olsen JH. Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: population based case-control study *Br Med J* 2008; 337:a2494.
209. Rod NH, Hansen J, Schernhammer E, Ritz B. Major life events and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(11):1639-45.
210. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012;175(11):1200-7.
211. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901-11.

212. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1129–38.
213. Paganini-Hill A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20:118–24.
214. Hernan MA, Zhang SM, Rueda de Castro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol* 2001; 50:780–86.
215. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276–84.
216. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004; 27:561–68.
217. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *J Am Med Assoc* 2000; 283:2674–9.
218. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001; 50:56–63.
219. Fink JS, Bains, LA, Beiser A, Seshadri S, Wolf PA. Caffeine intake and the risk of incident Parkinson's disease: the Framingham Study. *Mov Disord* 2001; 16:984.
220. Nakaso K, Ito S, Nakashima K. Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 2008; 432(2):146-50.
221. Facheris MF, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Rocca WA et al. Coffee, caffeine-related genes, and Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2008; 23(14):2033-40.
222. Sääksjärvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Männistö S. Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(7):908-15.

223. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol* 2004; 160:977–84.
224. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2000; 55: 1350–8.
225. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol* 2002; 155:732–8.
226. Palacios N, Gao X, O'Reilly E, Schwarzschild M, McCullough ML, Mayo T et al. Alcohol and risk of Parkinson's disease in a large, prospective cohort of men and women. *Mov Disord* 2012;27(8):980-7.
227. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y et al. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(6):446-50.
228. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(15):2242-8.
229. Liu Tong. Chinese tea. Beijing: China Intercontinental Press 2005;137.
230. Li FJ, Ji HF, Shen L. A meta-analysis of tea drinking and risk of Parkinson's disease. *Scientific World Journal* 2012; 2012:923464.
231. Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Parkinson's disease and tea: a quantitative review. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(1):1-6.
232. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Murakami K, Tanaka K, Fukushima W et al. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol* 2012; 19(5):681-8.
233. Miyake Y, Fukushima W, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol* 2011; 18(1):106-13.
234. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67(7):808-11.

235. Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. *Ann Neurol* 2003; 53(Suppl 3):S87-97.
236. Park M, Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Nelson JS et al. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:1047-51.
237. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, Rodriguez C, Schwarzschild MA, Calle EE et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 165(9):998-1006.
238. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(6):771-4.
239. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of nutritional risk factors of Parkinson's disease. *Nutr Res Rev* 2005; 18(2):259-82.
240. Lark R, Lord S, Webster I. Clinical parameters associated with falls in an elderly population. *Gerontology* 1993;39:117-23.
241. Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of falls diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehab* 2008;30(16):1205-12.
242. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and psychological assessment for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(9):1280-9.
243. Martignoni E, Godi L, Citterio A, Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D et al. Comorbid disorders and hospitalization in Parkinson's disease: a prospective study. *Neurol Sci* 2004;25:66-71.
244. Johnell O, Melton ILJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Age Ageing* 1992;21:32-8.
245. Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006;36:524-6.
246. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950-8.

247. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontology* 2001;47:277-81.
248. Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B et al. A meta-analysis of six prospective studies of falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12):1892-900.
249. Mak MK, Pand MY. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in Parkinson's disease: a 1-year prospective study. *J Neurol* 2009; 256(10):1689-95.
250. Bueno-Cavanillas A, Padilla-Ruiz F, Jimenez-Moleon JJ, Peinado-Alonso CA, Galvey-Vargas R. Risk factors in falls among the elderly according to extrinsic and intrinsic precipitating causes. *Eur J Epi* 2000; 16(9):849-59.
251. Liddle J, Gilleard C. The emotional consequences of falls for older people and their families. *Clin Rehab* 1995; 9(2):110-4.
252. O'Reilly F, Finnan F, Allwright S, Smith GD, Ben-Shlomo Y. The effects of caring for a spouse with Parkinson's disease on social, psychological and physical well-being. *Br J Gen Pract* 1996; 46(410):507-12.
253. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation* 2005; 20:169-82.
254. Hughes AJ, Daniel SE, Kliford I, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55:181-4.
255. Fahn S, Elton RL. The UPDRS Development Committee, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, in *Recent Developments in Parkinson's Disease (Vol.2)*. Fahn S, Mardsen CD, Clane D, Golstein M, eds, MacMillan Health Care Information, Florham Park, NJ, 1987, p.153-163.
256. Nillson M, Drake A, Hagell P. Assessment of fall-related self-efficacy and activity avoidance in people with Parkinson's disease. *BMC Geriatrics* 2010; 10:78.
257. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation* 2005; 20:169-82.
258. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as measure of fear of falling. *J Gerontol* 1990; 45(6): 239-43.

259. Brown R, MacCarthy B, Jahanshai M, Marsden D. Accuracy of self-reported disability in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 955-9.
260. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil EB, Thomaes T, Giladi N. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 2009; 30(4):459-63.
261. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50.
262. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-286.
263. SF-36 Health Survey (Original version) Language Recalls.
<http://www.qualitymetric.com>
264. Likert RA. A technique for the development of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 140: 5-55.
265. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. The SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press, 1993.
266. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients with the clinician. *J Psychiatr* 1975; 12:189-98.
267. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-42.
268. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 61-3.
269. Miettinen OS. Simple interval estimations of risk ratio. *Am J Epidemiol* 1974;100:515-516.
270. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *Br Med J* 1997; 317: 572.
271. Ebel RL. Estimation of the reliability of ratings. *Psychometrika* 1951;16:407-24.
272. Budnitz J. The use of benadryl in Parkinson's disease; a preliminary report of eight cases. *N Engl J Med* 1948;238(25):874.
273. Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2012;69(5):601-7.

274. Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, Cheung CM, Lee CN, Li R et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(6):607-11.
275. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol* 1994; 49(3):140-7.
276. Nillson M, Drake A, Hagell P. Assessment of fall-related self-efficacy and activity avoidance in people with Parkinson's disease. *BMC Geriatrics* 2010; 10:78.
277. Camargos FFO, Dias RC, Dias JMD, Freire MTF. Cross-cultural adaptation and evaluation of the psychometric properties of the falls efficacy Scale-International among elderly Brazilians. *Rev Bras Fisioter* 2010; 14(3): 237-43.
278. Helbostad JL, Taraldsen K, Branbo R, Yardley L, Todd CJ, Sletvold O. Validation of the Falls Efficacy Scale-International in fall-prone older persons. *Age Ageing* 2010; 39(2): 259.
279. Ruggiero C, Mariani T, Gugliotta R. *et al.* Validation of the Italian version of the Falls Efficacy Scale – International (FES-I) and the short FES-I in community-dwelling older persons. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; Suppl1: 211-9.
280. Ulus Y, Durmus D, Akyol Y, Terzi Y, Bilgici A, Kuru O. Reliability and validity of the Turkish version of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in community-dwelling older persons. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 429-33.
281. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P *et al.* The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901-11.
282. Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, Kostic V. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol* 2013;260(1):131-7.
283. Liddle J, Gilleard C. The emotional consequences of falls for older people and their families. *Clin Rehab* 1995;9(2):110-4.
284. Biemans MA, Dekker J, van der Woude LH. The internal consistency and validity of the Self-Assessment Parkinson's Disease Disability Scale. *Clin Rehabil* 2001; 15(2):221-8.

285. Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, Patrie JT, Huss DS, Currie LJ et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2009; 24:224–30.
286. Sampaio C. Can focusing on UPDRS Part II make assessments of Parkinson disease progression more efficient? *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5(3):130-1.
287. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007; 22(1):41-7.
288. Feinstein S, Feinstein R, Sabrow S. Gender Inequality in the Division of Household Labour in Tanzania. *Afr Sociol Rev* 2010;14(2):98-109.
289. Fuwa M. Macro-level Gender Inequality and the Division of Household Labor in 22 Countries. *Am Sociol Rev* 2004; 69(6):751-67.
290. Harryson L, Novo M, Hammarström A. Is gender inequality in the domestic sphere associated with psychological distress among women and men? Results from the Northern Swedish Cohort. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(3):271-6.
291. Doucet A. Gender equality and gender differences in household work and parenting. *Wom Stud Int Forum* 1995;18(3): 271-84.
292. Popović K. Adult Education and Gender Issues in Serbia. *European Infonet Adult Education*. <http://www.infonet-ae.eu/sw/articles/adult-education-and-gender-issues-in-serbia-0236>
293. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2007; 13(6):323-32.
294. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(5):655-61.
295. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord* 2010; 25(16):2695-703.
296. Kotagal V, Albin RL, Müller ML, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Gender differences in cholinergic and dopaminergic deficits in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2013; DOI 10.1007/s00702-013-1013-1.

297. Caranci G, Piscopo P, Rivabene R, Traficante A, Riozzi B, Castellano AE et al. Gender differences in Parkinson's disease: focus on plasma alpha-synuclein. *J Neural Transm* 2013; DOI 10.1007/s00702-013-0972-6.
298. Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol* 2004;251(1):79-84.
299. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravlje stanovnika Srbije - analitička studija. www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Ostalo/Zdravlje%20stanovnika%20Srbije%20-%20Batut.pdf
300. Grazina R, Massano J. Physical exercise and Parkinson's disease: influence on symptoms, disease course and prevention. *Rev Neurosci* 2013;24(2):139-52.
301. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; doi: 10.1002/mds.25380.
302. Heiberger L, Maurer C, Amtage F, Mendez-Balbuena I, Schulte-Mönting J, Hepp-Reymond MC et al. Impact of a weekly dance class on the functional mobility and on the quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2011;3:14.
303. Foster ER, Golden L, Duncan RP, Earhart GM. Community-based Argentine tango dance program is associated with increased activity participation among individuals with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(2):240-9.
304. Jones JD, Malaty I, Price CC, Okun MS, Bowers D. Health comorbidities and cognition in 1948 patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(10):1073-8.
305. Matinolli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta Neurol Scand* 2011;123(3):193-200.
306. Thomas AA, Rogers JM, Amick MM, Friedman JH. Falls and the falls efficacy scale in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257(7):1124-8.
307. Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 320(1-2):66-71.

308. Kones R. Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutr Clin Pract* 2010;25(4):371-89.
309. Opara JA, Broła W, Leonardi M, Błaszczyk B. Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life* 2012;5(4):375-81.
310. Brown CA, Cheng EM, Hays RD, Vassar SD, Vickrey BG. SF-36 includes less Parkinson Disease (PD)-targeted content but is more responsive to change than two PD-targeted health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 2009;18(9):1219-37.
311. Ziropada L, Stefanova E, Potrebić A, Kostić VS. Quality of life in Serbian patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 2009;18(7):833-9.
312. Sehanovic A, Dostovic Z, Smajlovic D, Avdibegovic E. Quality of life in patients suffering from Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Med Arh* 2011;65(5):291-4.
313. Roh JH, Kim BJ, Jang JH, Seo WK, Lee SH, Kim JH et al. The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2009;119(6):397-403.
314. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Martínez-Ramírez D, Morales-Briceño H, Martínez-Martín P. Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arch Med Res* 2013;44(2):110-4.
315. Ray J, Das SK, Gangopadhyaya PK, Roy T. Quality of life in Parkinson's disease--Indian scenario. *J Assoc Physicians India* 2006;54:17-21.
316. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ; CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008;70(23):2241-7.
317. Leonardi M, Raggi A, Pagani M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L. Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):35-9.
318. Vu TC, Nutt JG, Holford NH. Disease progress and response to treatment as predictors of survival, disability, cognitive impairment and depression in Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(2):284-95.
319. Pasma EP, Murnaghan CD, Bloem BR, Carpenter MG. Balance problems with Parkinson's disease: are they anxiety-dependent? *Neuroscience* 2011;177:283-91.

320. Dubayova T, Krokavcova M, Nagyova I, Rosenberger J, Gdovinova Z, Middel B et al. Type D, anxiety and depression in association with quality of life in patients with Parkinson's disease and patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 2012; DOI 10.1007/s11136-012-0257-9.
321. Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(4):413-9.
322. Carod-Artal FJ, Ziomkowski S, Mourão Mesquita H, Martínez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(2):102-8.
323. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med* 2013;52(5):539-45.
324. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing* 2001;30(1):47-52.
325. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(2):98-105.
326. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):721-5.
327. Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 2000;32(4):222-8.
328. Markle-Reid M, Browne G, Gafni A, Roberts J, Weir R, Thabane et al. A cross-sectional study of the prevalence, correlates, and costs of falls in older home care clients 'at risk' for falling. *Can J Aging* 2010;29(1):119-37.
329. Rudzińska M, Bukowczan S, Banaszkiwicz K, Stozek J, Zajdel K, Szczudlik A. Causes and risk factors of falls in patients with Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2008;42(3):216-22.
330. Morency P, Voyer C, Burrows S, Goudreau S. Outdoor falls in an urban context: winter weather impacts and geographical variations. *Can J Public Health* 2012; 103(3):218-22.

331. Rosen T, Mack KA, Noonan RK. Slipping and tripping: fall injuries in adults associated with rugs and carpets. *J Inj Violence Res* 2013;5(1):61-9.
332. Voss TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL et al. Falls Writing Group NINDS NET-PD Investigators. Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(7):837-41.
333. Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, Dubinsky H. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. *Mov Disord* 2012;27(11):1440-3.
334. Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20(4):410-5.
335. Idjadi JA, Aharonoff GB, Su H, Richmond J, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. Hip fracture outcomes in patients with Parkinson's disease. *Am J Orthop* 2005;34(7):341-6.
336. Chen YY, Cheng PY, Wu SL, Lai CH. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):506-9.

BIOGRAFIJA AUTORA

Tatjana Gazibara je rođena 1981. u Beogradu. Medicinski fakultet je upisala 2000. godine, a diplomirala 2007. sa prosečnom ocenom 9,46. Kao student je godinu dana bila demonstrator na katedri histologije i embriologije, a zatim 2 godine na katedri patologije. U toku studija je bila angažovana u studentskoj organizaciji YuMSIC (danas IFMSA-Serbia) na mestu lokalnog koordinatora za razmenu (LEO) tokom 4 godine, a zatim i 2 godine na mestu nacionalnog koordinatora za razmenu (NEO). Ova aktivnost je uključivala organizovanje i vođenje razmene na medicinskim fakultetima u Beogradu, Novom Sadu, Nišu i Kragujevcu. U svojstvu koordinatora razmene predstavljala je Srbiju na generalnim skupštinama IFMSA u Australiji i Velikoj Britaniji 2007. godine i Meksiku i Jamajci 2008. godine. Takođe, učestvovala je na sledećim jednomesečnim razmanskim programima: 2005. u Bejrutu, Liban na odeljenju neurologije, 2006. Helsinki, Finska na odeljenju pedijatrije, 2007. Montreal, Kanada na odeljenju neurologije, 2008. u Gvadalahari, Meksiko i Natalu, Brazil na odeljenjima pedijatrije. Pored ovoga, kao student je bila autor istraživačkog rada "Parazitske infekcije mozga i moždanica u petogodišnjem periodu" koji je predstavljen na 46. Kongresu studenata medicine i stomatologije u Kotoru 2005. godine. a objavljen u časopisu "Medicinski podmladak" iste godine.

Od 2009. je zaposlena na Institutu za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu kao saradnik u nastavi, a od 2011. kao asistent. Doktorske studije iz epidemiologije je upisala školske 2008/2009. godine. U septembru 2009. je učestvovala na treningu iz neuro-mišićnih bolesti na Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. U avgustu 2010. godine je bila na usavršavanju iz oblasti epidemiologije i genetske epidemiologije na Erazmus Univerzitetu u Roterdamu, Holandija, čiji je bila stipendista. U okviru naučno-istraživačkog rada bila je mentor 6 studentskih radova. Do sada je bila koautor 12 publikacija, od kojih je 11 objavljeno u međunarodnim stručnim časopisima. Učestvovala je i na 4 međunarodna i 1 domaćem stručnom skupu.

U slobodno vreme svira gitaru i bavi se fotografijom. Do sada je imala 2 samostalne izložbe fotografija o Siriji 2006. i o Finskoj 2007. godine. Dobitnik je nagrade Francuskog Kulturnog Centra u Beogradu za jednomesečni boravak u Francuskoj 2003. godine, kao i nagrade grada Besansona za promociju francuske kulture u Srbiji za komponovanje i aranžman pesme

2005. godine. Takođe, 2011. je prevela roman "Karolinin tajni dnevnik" brazilske spisateljice Babeti Amaral sa portugalskog na srpski jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Tatjana Gazibara _____
број уписа _____ 2008/2009 _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

___ Učestalost, faktori rizika i ishodi padova kod pacijenata sa Parkinsonovom ___
bolešću _____

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

У Београду, 11. 06. 2013

Потпис докторанда

T. Gazibara

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Tatjana Gazibara _____

Број уписа _____ 2008/2009 _____

Студијски програм _____ Epidemiologija _____

Наслов рада ___ Učestalost, faktori rizika i ishodi padova kod pacijenata sa Parkinsonovom
bolešću _____

Ментор ___ Prof. dr Tatjana Pekmezović _____

Коментор ___ Prof. dr Marina Svetel _____

Потписани _____

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској
верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног
репозиторијума Универзитета у Београду.

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

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

У Београду, 11.06.2013.

Потпис докторанда

T Gazibara

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Učestalost, faktori rizika i ishodi padova kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 11. 06. 2013.

Потпис докторанда

