



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD

**UTICAJ KLINIČKIH I
NEUROPSIHOLOŠKIH
PARAMETARA NA
KARAKTERISTIKE HODA
OBOLELIH OD PARKINSONOVE
BOLESTI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Doc. dr Marija Semnic

Dr Saša Radovanović, naučni savetnik

Kandidat:

Dr Aleksandar Ješić

Novi Sad, 2014. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandar Ješić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Marija Semnic, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Dr Saša Radovanović, naučni savetnik Instituta za medicinska istraživanja
Naslov rada: NR	Uticaj kliničkih i neuropsiholoških parametara na karakteristike hoda obolelih od parkinsonove bolesti.
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 6/ stranica 167/ slika 6/ tabela 31/ grafikona 8/ referenci 353/ priloga 2)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Parkinsonova bolest ultrasonografija; Neurološki poremećaji hoda; Hod; Depresija; Apatija; Poremećaji pamćenja; Kognicija; Egzekutivna funkcija
UDK	616.858-009.18
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Cilj rada: Posmatrano je da li postoji povezanost kliničkih parametara, bihevioralnih simptoma i postignuća na testovima kognitivnih funkcija sa karakteristikama hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti. Analizirana je i povezanost nalaza hiperehogenosti strukture <i>substantia nigra</i> dobijenog transkranijalnim parenhimskim ultrazvukom sa karakteristikama hoda. Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 60 obolelih od Parkinsonove bolesti (22 žene i 38 muškaraca, sa trajanjem bolesti $5,06 \pm 4,54$ godina, ukupnim UPDRS $39,76 \pm 36,65$, UPDRS III $24,28 \pm 15,18$) koji su prema stadijumu bolesti po Hen i Jarovoj skali (H&Y) podeljeni u tri podgrupe sa po 20 ispitanika: H&Y 1, 2 i 3. Kontrolnu grupu činilo je 35 zdravih ispitanika (19 žena i 16 muškaraca) koji se od grupe obolelih nisu razlikovali u pogledu godina starosti (oboleli $64,21 \pm 6,92$ godina, zdravi $63,45 \pm 7,75$, $p=0,832$) i godina obrazovanja (oboleli $12,63 \pm 3,16$ godina, zdravi $12,57 \pm 2,87$, $p=0,954$). Iz analize su isključeni ispitanici čiji je skor MMSE bio manji od 24. Procena težine motornih znakova Parkinsonove bolesti vršena je Unifikovanom skalom za kvantifikovanje Parkinsonove bolesti, treći deo (UPDRS III). Za globalnu procenu kognicije je korišćena Revidirana Adenbrukova kognitivna skala (ACE- R), a za procenu egzekutivnih funkcija su korišćeni baterija za procenu frontalnih funkcija (FAB) i Egzekutivni intervju (EXIT-25). Za evaluaciju depresije korišćene su Hamiltonova skala za procenu depresije</p>

(HAM- D) i Bekova skala depresivnosti (BDI II), za procenu anksioznosti Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HAM- A), a za procenu apatije Skala apatije (AS). Određivanje vremenskih i prostornih parametara hoda vršeno je pomoću GAITRite sistema, tokom „on” perioda. Analizirano je osam parametara hoda: vreme dvokoraka (CT), dužina dvokoraka (SL), vreme zamaha (ST) i vreme dvostrukog oslonca (DS), kao i njihovi koeficijenti varijacija (CV). Posmatran je i uticaj dvostrukog zadatka na parametre hoda. Kao dodatni zadatak tokom hoda primenjen je kognitivni zadatak (oduzima -7 tokom hoda), motorni zadatak (nosi čašu punu vode) i kombinovani zadatak (oduzima i nosi čašu istovremeno). Veličina hiperehogenosti *substantia nigra* merena je transkranijalnim parenhimskim ultrazvukom. **Rezultati:** U poređenju sa zdravim vršnjacima, oboleli od Parkinsonove bolesti imali su značajno izraženiji varijabilitet koraka pri hodu bez zadatka (skraćen SL, povećan CVSL i CVCT, $p < 0,05$). Pri hodu sa kognitivnim zadatkom varijabilitet koraka bio je još izraženiji, dok je pri motornom zadatku postojala i značajna razlika DS i CVDS ($p < 0,05$), tj. parametara kojima se izražava ravnoteža koraka. U uslovima kombinovanog zadatka ove razlike su se potencirale. Parametri hoda (SL, VCSL, CVCT i CVST) minimalno su se razlikovali kod obolelih u najranijim stadijumima bolesti (H&Y 1) u odnosu na zdrave, dok su razlike postajale izraženije kako je bolest bila u odmaklijim stadijumima (H&Y 2 i H&Y 3). U grupi zdravih starost ispitanika korelirala je sa varijabilitetom koraka jedino u uslovima dvostrukog zadatka. Kod obolelih ova povezanost je uočena i pri hodu bez zadatka, a povezanost je bila jača u uslovima dvostrukog zadatka. Starost ispitanika i težina motornih znakova na UPDRS III korelirali su sa parametrima hoda kod obolelih od PB. Skorovi apatije i depresivnosti korelirali su sa promenama parametara hoda kod obolelih, s tim što je apatija bila prisutna već u najranijim, a depresija tek u kasnijim stadijumima bolesti. Niža postignuća na testovima egzekutivnih funkcija povezana su sa pogoršanjem svih parametara hoda. Sa pogoršanjem parametara hoda tokom trajanja bolesti koreliraju i niža postignuća na testovima jezičkih i vidno- prostornih funkcija, kao i deficit

	<p>pamćenja. Veličina hiperehogenosti korelira sa CV svih parametara hoda. Zaključak: Kod obolelih od Parkinsonove bolesti značajno se razlikuju vremenski i prostorni parametri hoda u poređenju sa zdravim, pre svega oni kojima se opisuje varijabilitet koraka. Ovi parametri su izraženiji kada se tokom hoda obavlja i dodatni kognitivni zadatak. Kada se tokom hoda obavlja motorni ili kombinovani motorni i kognitivni zadatak, pored varijabiliteta koraka javlja se i značajno produžen DS koji ukazuje na poremećaj ravnoteže. Na parametre hoda utiču starost ispitanika, težina i stadijum Parkinsonove bolesti. Apatija i depresija takođe značajno utiču na parametre hoda kod obolelih. Apatija se javlja u najranijim, a depresivnost tek u kasnijim stadijumima bolesti, što govori u prilog stanovišta da je apatija zaseban simptom bolesti povezan sa dopaminergičkom disfunkcijom. Pogoršanja parametara hoda koreliraju sa oštećenjem kognitivnih funkcija, pre svega egzekutivnih. U odmaklim stadijumima bolesti sa pogoršanjem hoda povezana su i lošija postignuća na testovima vidno-prostornih funkcija i pamćenja. Hiperehogenost <i>substantia nigra</i> na transkranijalnom parenhimskom ultrazvuku, koja se značajno češće javlja i značajno je veće površine kod obolelih u odnosu na zdrave, korelira sa varijabilitetom koraka.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	18.01.2011.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Vladimir Kostić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu za užu naučnu oblast Neurologija član: Prof. dr Milan Cvijanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, za užu naučnu oblast Neurologija član: Doc. dr Aleksandar Kopitović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, za užu naučnu oblast Neurologija

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Aleksandar Ješić
Mentor: MN	Marija Semnic, MD, PhD, Assistant Professor, Medical Faculty, University of Novi Sad Saša Radovanović, MD, PhD, Professor of Research, Institute for Medical Research
Title: TI	Influence of clinical and neuropsychological parameters on gait characteristics in Parkinson's disease.
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author's reprint

Publication place: PP	3 Hajduk Veljkova Street, 21000 Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	(chapters 6/ pages 167/ pictures 6/ graphs 8/ tables 31/ references 353/ supplements 2)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Parkinson Disease; Ultrasonography; Gait Disorders, Neurologic; Walking; Depression; Apathy; Memory Disorders; Cognition; Executive Function
UC	616.858-009.18
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, 3 Hajduk Veljkova Street, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Objectives: The aim of the study was to assess the contribution of clinical presentation, behavioral symptoms and cognitive functioning to gait characteristics in Parkinson's disease (PD). Hyperechogenicity of the substantia nigra on transcranial parenchymal ultrasound and its correlations with gait characteristics was also analyzed. Material and Methods: The experimental group consisted of 60 patients suffering from Parkinson's disease (22 women and 38 men, disease duration 5.06 ± 4.54, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) total 39.76 ± 36.65, and UPDRS III 24.28 ± 15.18), who were classified into three subgroups according to the Hoehn and Yahr (H&Y) stage of the disease: H&Y 1, H&Y 2 and H&Y 3, with each subgroup containing 20 patients. The control group included 35 healthy subjects (19 women and 16 men) who were matched for years of age (64.21 ± 6.92 years PD vs 63.45 ± 7.75 healthy; $p = .832$) and formal education (12.63 ± 3.16 years PD vs 12.57 ± 2.87 healthy, $p = .954$). The subjects with MMSE < 24 were concerned demented and excluded from further analysis. The disease severity was assessed by the UPDRS, motor part (UPDRS III). Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) was used in assessment of global cognition, while executive functions were</p>

examined by Frontal Assessment Battery (FAB) and Executive Interview (EXIT-25) Hamilton's Depression Rating Scale (HAM-D) and Beck's Depression Inventory (BDI II) were used to screen for symptoms of depression, and the Apathy Scale (AS) and Hamilton's Anxiety Rating Scale (HAM- A) were used to assess apathy and anxiety. The measurements of spatial and temporal parameters of gait were performed using the GAITRite system, during the "on" state. The following eight parameters were analyzed: Cycle Time (CT), Stride Length (SL), Swing Time (ST) and Double Support Time (DS), as well as their coefficients of variation (CV). The impact of dual task on gait parameters was also observed. The subjects were asked to walk and simultaneously perform cognitive task (subtracting -7), then motor task (carrying a glass of water) and eventually combined task (subtracting and carrying a glass of water), while walking on the GAITRite electronic pathway. Transcranial parenchymal ultrasound was used to measure hyperechogenicity of substantia nigra. **Results:** Compared to healthy controls, PD patients had significantly higher gait variability during gait without additional tasks (decreased SL, increased CVSL and CVCT; $p < .05$), whereas with a cognitive task the variability was even higher. During the motor task DS and CVDS were significantly increased as well, implying gait instability. A combined task had similar effects as the motor task, affecting all parameters. When the experimental group was divided into subgroups, variability of gait (SL, VCSL, CVCT and CVST) was minor in subgroup H&Y 1, but more pronounced in later stages (H&Y 2 and H&Y 3). The age correlated with gait variability (CVCT and CVSL) only during the dual task in healthy subjects, whereas in PD patients the association was significant during normal gait and increased on the dual task. The age and severity of the disease on the UPDRS III also correlated with gait parameters. Apathy and depression were also associated with gait variability. Symptoms of apathy were significant in the earliest stages (H&Y 1), whereas depression was notable in the later stages (H&Y 3). Worse scores on tests of

	<p>executive functions correlated with impairment of gait parameters. The impact of diminished language, visuo-spatial and memory functions on gait was also significant. Hyperechogenicity of the substantia nigra on transcranial parenchymal ultrasound occurred more frequently and was larger in PD patients and correlated well with gait variability. Conclusion: There is a significant impairment of temporal and spatial gait parameters in PD patients compared to healthy subjects, particularly the parameters of gait variability. These parameters become even more impaired during a simultaneous cognitive task. When a motor or combined task is performed, there is additional increase of DS, implying impairment of stability. Also, age and disease severity affect gait in PD patients. Apathy is significant in early stages (H&Y 1) and depression in later stages (H&Y 3), the finding which may be explained by the dopaminergic origin of apathy. Impairment of cognitive functions, most importantly executive dysfunction, are also associated with gait variability. Lower scores at visuo-spatial, language and memory tests are associated with worsened gait parameters of gait in later stages of PD. Finally, hyperechogenicity of the substantia nigra on transcranial parenchymal sonography, which occurs more frequently and is larger in PD patients, correlates with gait variability.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	
<p>Defended: DE</p>	<p>18.01.2011</p>
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: Prof. Vladimir Kostić, MD, PhD, Fulltime professor at School of Medicine, University of Belgrade</p> <p>member: Prof. Milan Cvijanović, MD, PhD, Associate Professor at Medical Faculty, University of Novi Sad</p> <p>member: Aleksandar Kopitović, MD, PhD, Assistant Professor at Medical Faculty, University of Novi Sad</p>

SADRŽAJ

Sadržaj.....	1
1. Uvod.....	5
1.1. Parkinsonova bolest.....	5
1.1.1. Patofiziološke osnove Parkinsonove bolesti	5
1.1.2. Klinička slika Parkinsonove bolesti	7
1.1.3. Tok i prognoza Parkinsonove bolesti	9
1.1.4. Dijagnoza Parkinsonove bolesti	10
1.2. Hod i karakteristike hoda- opšta razmatranja.....	11
1.2.1. Fiziološke osnove hoda	11
1.2.1.1. Ciklus hoda (Gait Cycle)	13
1.2.1.2. Obrasci recipročnog kontakta sa podlogom.....	14
1.2.1.3. Faze hoda	14
1.3. Poremećaji hoda u Parkinsonovoj bolesti	16
1.4. Neuropsihološki aspekti Parkinsonove bolesti	18
1.4.1. Neurobiološke osnove neuropsiholoških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti .	18
1.4.2. Poremećaji kognicije u Parkinsonovoj bolesti	20
1.4.2.1. Poremećaj egzekutivnih funkcija i pažnje u Parkinsonovoj bolesti.....	20
1.4.2.2. Poremećaj pamćenja u Parkinsonovoj bolesti.....	22
1.4.2.3. Poremećaji vidno- prostornih funkcija u Parkinsonovoj bolesti.....	23
1.4.2.4. Poremećaji govora u Parkinsonovoj bolesti.....	23
1.4.2.5. Blagi kognitivni poremećaj u Parkinsonovoj bolesti	24
1.4.2.6. Demencija u Parkinsonovoj bolesti.....	25
1.4.3. Bihevioralni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti	26
1.4.3.1. Depresija u Parkinsonovoj bolesti.....	26
1.4.3.2. Apatija u Parkinsonovoj bolesti	29
1.4.3.3. Anksioznost u Parkinsonovoj bolesti	30
2. Materijal i metode	32
2.1. Problem, predmet i cilj istraživanja.....	32
2.2. Uzorak istraživanja.....	33
2.2.1. Grupa obolelih od Parkinsonove bolesti (eksperimentalna grupa)	34
2.2.2. Kontrolna grupa zdravih ispitanika	34

2.3.	Eksperimentalni postopak	35
2.3.1.	Klinička procena Parkinsonove bolesi	35
2.3.1.1.	Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesi (UPDRS).....	35
2.3.1.2.	Hen i Jarova skala (H&Y).....	35
2.3.2.	Skale za procenu depresije, apatije i anksioznosti	36
2.3.2.1.	Hamiltonova skala za procenu depresije (HAM- D)	36
2.3.2.2.	Bekova skala depresivnosti II (BDI II).....	36
2.3.2.3.	Skala apatije (AS)	36
2.3.2.4.	Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HAM- A).....	37
2.3.3.	Testovi procene kognitivnih funkcija.....	37
2.3.3.1.	Revidirana Adenbrukova kognitivna skala (ACE- R)	37
2.3.3.2.	Mini Mental Test (MMSE)	37
2.3.3.3.	Baterija za procenu frontalnih funkcija (FAB)	38
2.3.3.4.	Egzekutivni intervju (EXIT- 25).....	38
2.3.4.	GAITRite sistem za registrovanje parametara hoda.....	38
2.3.5.	Analiza hoda.....	39
2.4.	Transkranijalni parenhimski ultrazvuk.....	41
2.5.	Statistička obrada podataka	42
3.	Rezultati	44
3.1.	Deskriptivna statistika ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih ispitanika	44
3.1.1.	Demografska obeležja ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih ispitanika.....	44
3.1.2.	Polna strukutra ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih ispitanika	44
3.2.	Demografska i klinička obeležja ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih ispitanika.....	45
3.2.1.	Neuropsihološki parametri ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih	46
3.2.2.	Poređenje neuropsiholoških parametara ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih.....	47
3.2.3.	Hiperehogenosti <i>substantia nigra</i> ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih.....	49
3.3.	Parametri hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesi i kontrolne grupe zdravih	49

3.3.1.	Zbirna analiza parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	50
3.3.2.	Poređenje parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih	51
3.3.3.	Parametri hoda u uslovima dvostrukog zadatka ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	52
3.3.3.1.	Vreme dvokoraka (Cycle Time- CT) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	52
3.3.3.2.	Dužina dvokoraka (Stride Length- SL) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	53
3.3.3.3.	Trajanje zamaha (Swing Time- ST) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	54
3.3.3.4.	Trajanje faze dvostrukog oslonca (Double Support Time –DS) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	55
3.3.3.5.	Koeficijent varijacije vremena dvokoraka (CV Cycle Time- CVCT) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih	56
3.3.3.6.	Koeficijent varijacije dužine dvokoraka (CV Stride Length- CVSL) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih	57
3.3.3.7.	Koeficijent varijacije trajanja faze zamaha (CV Swing Time- CVST) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih	58
3.3.3.8.	Koeficijent varijacije trajanja faze dvostrukog oslonca (CV Double Support Time – CVDS) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih	60
3.3.4.	Poređenje parametara hoda tokom izvođenja zadataka kod ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	61
3.4.	Korelacije kliničkih i neuropsiholoških parametara, i karakteristika hoda ispitivane grupe obolelih i kontrolne grupe zdravih	64
3.4.1.	Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	64
3.4.2.	Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara hoda ispitivane grupe obolelih i kontrolne grupe zdravih	66
3.5.	Transkranijalni parenhimski ultrazvuk ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih.....	70
4.	Diskusija.....	71
4.1.1.	Hod bez izvođenja dodatnog zadatka.....	72
4.1.2.	Dvostruki zadatak.....	74
4.1.3.	Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda.....	77
4.1.4.	Korelacije skorova na testovima kognicije i parametara hoda.....	78

4.1.5.	Korelacija skorova na skalama za procenu depresivnosti i parametara hoda	86
4.1.6.	Korelacija skorova Skale apatije i parametara hoda	88
4.1.7.	Korelacija skorova skale anksioznosti i parametara hoda.....	91
4.1.8.	Parenhimski ultrazvuk.....	93
5.	Zaključak.....	95
6.	Lista skraćenica	97
7.	Literatura	98

UVOD

1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) je po učestalosti druga najčešća neurodegenerativna bolest, odmah iza Alchajmerove bolesti (AB). Procenjuje se da se PB javlja kod oko 1% starijih od 60 godina¹.

Parkinsonova bolest je nazvana je po Džejsmu Parkinsonu koji ju je i prvi opisao u čuvenoj monografiji publikovanoj 1817. godine². Kliničku sliku PB karakteriše niz kardinalnih motornih znakova: bradikinezija, rigiditet, tremor i posturalna nestabilnost, s tim da je za postavljanje dijagnoze uz bradikineziju neophodno prisustvo još jednog znaka³. Osnovna patohistološka karakteristika PB je degeneracija neurona *pars compacta substantiae nigrae* (SNc) uz pojavu proteinskih intracelularnih inkluzija nazvanih Luijeva tela (*Lewy body*- LB)⁴. Potrebno je praviti razliku između parkinsonizma i Parkinsonove bolesti. Najčešći oblik parkinsonizma, u više od 75% slučajeva, predstavlja idiopatska Parkinsonova bolest. Parkinsonizam može da se javi kao sekundarni ili simptomatski parkinsonizam, u okviru drugih heredodegenerativnih bolesti, ili kao deo složenije kliničke slike u okviru atipičnih parkinsonizama tj. parkinsonizam plus sindroma, kada su znaci parkinsonizma udruženi sa piramidnim, cerebelarnim i autonomnim znacima, distonijom, poremećajima spavanja ili demencijom.

1.1.1. Patofiziološke osnove Parkinsonove bolesti

Značaj i uloga dopamina (DA) u patofiziologiji PB poznata je od šezdesetih godina prošlog veka. Prvo je Carlsson⁵ pokazao da miševi kojima se rezerpinom inhibira sinaptičko preuzimanje DA razvijaju znake slične PB, koji dobro terapijski reaguju kada se tretiraju prekursorom DA, levodopom. Nedugo potom Ehringer i Hornykiewicz⁶ utvrdili su da u strijatumu obolelih od PB postoji izražen manjak DA. Dopaminergički sistem moždanog stabla prvi put je opisan od strane Dahlstroema i Fuxea 1964. godine⁷, kada je dokazano da DA nije samo prekursorska supstancija u procesu sinteze noradrenalina, već neurotransmiter koji se sintetiše u neuronima SNc i potom nigrostrijatnim traktom transportuje u strijatum⁸. Klinički se ispoljavanje motornih znakova PB manifestuje kada se izgubi kritičan broj dopaminergičkih projekcija *substantia nigra* (SN), kao posledica propadanja pigmentiranih ćelija SNc.

Na osnovu ovih saznanja pretpostavilo se da nadoknada DA može biti efikasna terapija PB. Međutim, kako DA ne prolazi hematoencefalnu barijeru, istraživači su se fokusirali na levodopu (L- dezoksi fenil alanin) koja je prekursor DA, i koja putevima aktivnog transporta lako prolazi barijeru i dolazi do mozga gde se dekarboksilira u DA. Prvi izveštaji govorili su o dramatičnom poboljšanju posle davanja malih doza levodope. Ipak, Cotzias je 1967. godine⁹ pokazao da su za očekivane efekte potrebne veće doze. Međutim, pokazalo se da to dovodi do pojave neželjenih dejstava¹⁰ kao što su mučnina i povraćanje, što su ovu terapiju činile nepodnošljivom za pacijente. Ovaj problem prevaziđen je dodavanjem inhibitora dekarboksilaze preparatima levodope¹¹, čime je značajno smanjena potrebna

terapijska doza levodope i poboljšana tolerantnost terapije. Levodopa je i danas temelj terapije PB¹². Većina obolelih imaju dobar ili odličan odgovor na levodopu, kako u pogledu poboljšanja klasičnih motornih znakova, tako i boljeg kvaliteta života, nezavisnog funkcionisanja i smanjenja mortaliteta¹³.

Osnovna patohistološka karakteristika PB je degeneracija dopaminergičkih neurona SNc sa pojavom LB i Luijevih neurita (*Lewy Neurite*) kao intracelularnih inkluzija u kojima alfa- sinuklein (*α -synuclein*) čini gradivnu osnovu. Pokazano je da se motorni znaci u PB javljaju kada dođe do gubitka najmanje 50% dopaminergičkih ćelija u SNc i 80% u strijatumu¹⁴. Nedavno je Braak¹⁵ predložio obrazac progresije alfa- sinukleinske patologije prema kojem se LB prvo mogu naći u moždanom stablu, tj. jedru vagusa i olfaktornom nervu, ali i udaljenim delovima tela¹⁶, kada već počinju da se javljaju i prvi nemotorni simptomi bolesti. U narednom stadijumu progresije bolesti patologija LB progredira put proksimalnije postavljenim moždanim strukturama, a do pojave motornih znakova dolazi kada proces degeneracije zahvati SNc. U tom stadijumu već je zahvaćen i veliki deo kore velikog mozga.

Nije poznato da li agregati alfa- sinukleina, kao gradivna osnova LB, predstavljaju primarni mehanizam nastanka bolesti, posledicu starenja ili pokušaj organizma da se bori protiv za sada neidentifikovanog patološkog agensa¹⁷. Fiziološka funkcija samog alfa- sinukleina nije za sada poznata. S obzirom da se normalno nalazi u samoj sinapsi, verovatno ima svoju ulogu u procesima neurotransmisije, plasticiteta i oslobađanja neurotransmitera iz vezikula¹⁸. Alfa- sinuklein u normalnom fiziološkom stanju zauzima tercijernu strukturu alfa heliksa, ali kada dolazi do povećanja koncentracije ili je izmenjene primarne strukture zbog genetske mutacije, tada zauzima beta nabranu strukturu i gradi nerastvorljive oligomere i agregate, što predstavlja i samu osnovu za formiranje LB i posledičnu toksičnost nastalog kompleksa¹⁸.

PB se u većini slučajeva opisuje sporadično, bez dokazane genetske osnove¹⁹. Brojne su teorije o celularnim mehanizmima odgovornim za destrukciju dopaminergičkih neurona, kao i mestu i ulozi LB u patogenezi bolesti. Starenje je za sada jedini definisani faktor rizika za sporadičnu ili idiopatsku PB¹⁹. Epidemiološke studije pokazuju da i faktori spoljašnje sredine verovatno igraju važnu ulogu u patogenezi bolesti, ali za sada su ti faktori nedovoljno poznati^{13, 20}.

Opisano je nekoliko autozomno dominantnih i recesivnih formi PB, na koje otpada između 10 i 20% obolelih. Klinička slika nasledne PB po pravilu se razvija u znatno mlađem životnom dobu i pokazuje izvesne specifičnosti kao što su rana pojava distonije, sporiji klinički tok ili bolji odgovor na terapiju²¹. Ipak, uprkos različitostima, motorni fenotipovi genetskih i sporadičnih oblika PB upadljivo su slični, što ukazuje na zajedničke patogenetske mehanizme. Identifikovano je šest gena koje dovode do naslednog oblika PB (SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1 i ATP13A2)^{21, 22}. U velikim genomskim meta- analizama pronađen je velik broj lokusa koji bi mogli da budu povezani sa PB²³. Navedeni geni većinom kodiraju enzimske proteine koji učestvuju u metaboličkim procesima i kontroli kvaliteta proteina ćelije. Ovako izmenjena funkcija, bilo ekscesivna ili smanjena, kao posledica izmenjenih proteina, remeti funkciju lizozoma i proteazoma, dovodi do oštećenja mitohondrijalne funkcije, povećava nivo gvožđa u ćeliji, redukuje aktivnost tirozin-

hidroksilaze i zaustavlja pražnjenje vezikula¹⁷. Postoji i mišljenje da ćelije koje imaju ekscesivnu ekspresiju alfa-sinukleina imaju sposobnost da propagiraju patološki protein i na druge ćelije *in vivo*, i da na taj način dalje „zaraze“ nervno tkivo. Takav način širenja ličio bi na prionske poremećaje²⁴.

Pokazano je i da u degenerisanim ćelijama SNc dolazi do taloženja gvožđa^{17, 25}. Ipak, uloga gvožđa kao patogena nije do kraja rasvetljena. Delovi mozga bogati dopaminergičkim ćelijama, a koji najviše stradaju u PB, mogu da sadrže i do tri puta više gvožđa od zdravih osoba²⁶. Gvožđe učestvuje u hemijskim reakcijama u kojima se stvaraju slobodni radikali, što se može odraziti i na metabolizam DA²⁷. Moguće je da neuromelanin koji se normalno nalazi u ćelijama SNc ima funkciju rezervoara gvožđa. Kako su kapaciteti ograničeni, do patološkog procesa dolazi u uslovima preopterećenja rezervoara gvožđa²⁷.

U patogenezi PB značajnu ulogu ima ubikvitin- proteazomski sistem, kao sistem kontrole kvaliteta i put eliminacije oštećenih proteina ćelija, a kojem podleže i sam alfa-sinuklein²⁸. Kapaciteti ubikvitin- proteazomskog sistema ćelije su takođe ograničeni, tako da pri povećanoj produkciji alfa- sinukleina dolazi do nagomilavanja toksične količine ovog proteina i posledičnog formiranja LB.

Još jedan od faktora koji mogu imati značajnu ulogu u patogenezi PB su inflamatorni procesi posredovani aktiviranim glijalnim ćelijama, verovatno kao medijatori programirane ćelijske smrti²⁹. U ovom slučaju PB ne bi bila primarna neurodegenerativna bolest, već bi bio potreban okidač za pokretanje inflamatornog odgovora. Neke studije na životinjskim modelima govore u prilog ove hipoteze³⁰.

Faktorima sredine, naročito toksinima i traumama, dugo se pripisivala uloga u nastanku PB¹³. Kontroverzna je i nejasna uloga herbicida i pesticida³¹, koji mogu da dovedu do pojave nekih znakova parkinsonizma. Međutim, do danas nije poznat nijedan pesticid koji bi izazvao potpunu kliničku sliku parkinsonizma. Toksini dovode do hipoksije, a s obzirom da hipoksija može da uzorkuje i pojavu nekih znakova parkinsonizma, ova dva uzroka teško je međusobno nezavisno ispitivati.

Klinički znaci parkinsonizma mogu se videti i nakon traume mozga³². Ipak, parkinsonizam nakon povrede razlikuje se od idiopatskog po kliničkoj slici i neprogresivnom toku bolesti. Sa druge strane, u nedavno publikovanoj studiji³³ oboleli od PB imali su veći rizik od povrede glave i mozga nakon postavljanja dijagnoze PB nego ranije tokom života, zbog narušene ravnoteže tokom bolesti i posledičnih padova.

Iako i dalje nije do kraja poznato šta pokreće neurohemijske mehanizme koji potom dovode do pokretanja procesa neurodegeneracije i nastanka bolesti, danas je najšire prihvaćeno stanovište da je bolest multifaktorijalna, odnosno da do pojave bolesti dovodi postojeća genetska sklonost uz prisutne faktore spoljašnje sredine²².

1.1.2. Klinička slika Parkinsonove bolesti

Od PB oboleva svaka stota osoba starija od 60 godina¹. Incidencija PB procenjuje se na 4,5 do 20 na 100000 stanovnika godišnje, dok je kumulativna prevalencija oko 120 na 100000 stanovnika^{34, 35}. Bolest retko, u 5 do 10% svih slučajeva, počinje pre 50. godine

života. Motorni znaci bolesti javljaju se obično između 50. i 70. godine, u proseku sa 60, i bolest postepeno progredira narednih 10 do 20 godina. PB se oko 1,5 puta češće javlja kod muškaraca.

U odnosu na godine života kada se bolest javlja Quinn je predložio da se PB klasifikuje kao juvenilni parkinsonizam kada se znaci parkinsonizma javljaju pre 20. godine, PB sa ranim početkom između 21. i 40. godine, dok se osobe kod kojih počinje u kasnijem životnom dobu smatraju „klasičnim” oblicima³⁶. Kliničkom slikom PB sa ranim početkom dominiraju bradikinezija i rigiditet, a distonija se javlja kod trećine obolelih čak i pre pojave kardinalnih znakova¹³. Progresija bolesti je tada sporija, a dramatično poboljšanje postiže se malim dozama levodope. Sa druge strane, kod mlađih obolelih se znatno češće i u kraćem vremenskom periodu razvijaju fluktuacije terapijskog odgovora i diskinezije³⁷.

Klinička slika PB razvija se postepeno i asimetrično. Karakteristični tremor u miru kao „brojanje brojanica“ (*Pill-rolling*) frekvencije 4 do 7Hz najčešći je inicijalni znak bolesti, i javlja se kod oko 70% obolelih. Tipično se javlja na jednoj ruci i to intermitentno, prvo su zahvaćeni prsti i šaka, a nešto kasnije podlaktica i rame. Nakon nekoliko meseci tremor zahvata ipsilateralnu nogu, a potom se generalizuje.

Bradikinezija je znak koji se pojavljuje kod svih obolelih od PB. Javlja se izolovano ili udruženo sa tremorom na zahvaćenoj strani, i podrazumeva usporenost i osiromašenje pokreta. Pacijenti različito doživljavaju znakove bradikinezije, obično kao usporenost, nespretnost, slabost, zamaranje itd. Na rukama se bradikinezija očituje kao otežano izvršavanje preciznih pokreta i problemi sa korišćenjem oruđa i kućnih aparata. Rukopis postaje usporen i manjih slova, a gubi se spontano mahanje zahvaćene ruke tokom hoda. Ako su zahvaćeni donji ekstremiteti skraćuje se dužina koraka tokom hoda, a koraci su nejednakog trajanja. Kako bolest odmiče problemi sa hodom postaju izraženiji, da bi se u kasnijim stadijumima javio FOG hoda. Bradikinezija trupa manifestuje kao pogrbljenost, otežano ustajanje sa stolice, okretanje u krevetu. Hipomimija se javlja kao odraz bradikinezije mimične muskulature. Lice je bezizražajno, treptanje retko, a često oboleli spontano drže razmaknute usne. Govor vremenom postaje tiši i monoton, kasnije sliven i nerazgovetan.

Rigiditet podrazumeva karakteristično povišenje mišićnog tonusa u ekstrapiramidnim poremećajima, i pratilac je bradikinezije i tremora na strani tela zahvaćenoj bolešću. Povišen tonus održava se celom amplitudom pokreta kao „*olovna šipka*“, ili pak „*zupčanik*“ ukoliko je prisutan i tremor (Negrov fenomen). Rigiditet pacijenti obično opisuju kao ukočenost ekstremiteta.

Poremećaji posturalnosti javljaju se obično u kasnijem toku bolesti, kada su znakovi bolesti generalizovani. Zbog oštećenja posturalnih refleksa dolazi do nestabilnosti i padova koji značajno utiču na kvalitet bolesti i praćeni su brojnim komplikacijama³⁸.

Distonija se kao prvi simptom bolesti obično javlja u PB sa ranim početkom. Uobičajeno distonija zahvata stopalo i dovodi do inverzije i plantarne fleksije prstiju, što je obično praćeno grčevima i bolovima potkolenice. Jutarnja distonija palca može da se javi kao znak bolesti ili kao komplikacija terapije levodopom.

Nemotorni znaci PB mogu godinama da prethode motornim znacima³⁹. Većina obolelih ima oslabljeno čulo mirisa godinama, pa i decenijama pre razvitka kliničke slike PB. Poremećaji REM spavanja (*REM Behavior Disorders*) podrazumevaju izostanak mišićne atonije tokom sna, što dovodi do toga da pacijent kao da „proživljava“ svoje snove trčeći u snu, udarajući se, pričajući, plačući ili smejući se. Hipersalivacija i curenje pljvačke su znaci koji se obično javljaju u kasnijim stadijumima bolesti. Postoji čitav niz nespecifičnih poremećaja koji se češće javljaju kod obolelih od PB u odnosu na zdrave vršnjake, kao što su urgentno mokrenje, opstipacija i ekscesivna dnevna pospanost⁴⁰.

Neuropsihijatrijski simptomi često prethode PB ili se javljaju tokom bolesti. Depresija se u PB nalazi kod oko 40% obolelih u trenutku postavljanja dijagnoze⁴¹⁻⁴⁴, a češće se tokom bolesti javlja kod obolelih sa dominantnim posturalnim poremećajima i poremećajima hoda u odnosu na obolele sa tremorom kao vodećim znakom^{13, 45}. Apatija je drugi najčešće zastupljeni bihevioralni simptom. Javlja se kao deo kliničke slike depresije, ali i izolovano kod 37% obolelih⁴⁶. Anksioznost se javlja kod 25% do 30% obolelih, najčešće kao generalizovani anksiozni poremećaj, panični ataci ili fobije⁴⁷⁻⁴⁹.

Oboleli od PB imaju dva puta veću verovatnoću da razviju blagi kognitivni poremećaj (*Mild Cognitive Impairment*- MCI) u poređenju sa zdravim vršnjacima⁵⁰. Prevalencija MCI u PB iznosi 27%, kolika je i prevalencija demencije u PB⁵¹. Ukupno 75% svih obolelih tokom bolesti razvije demenciju u PB^{52, 53}. Najčešće zahvaćeni aspekti kognicije su egzekutivne funkcije i pažnja, pamćenje i vidno- prostorne funkcije.

1.1.3. Tok i prognoza Parkinsonove bolesti

Na osnovu kliničke slike i dominantnih motornih znakova PB se deli na sledeće kliničke podtipove⁵⁴⁻⁵⁶:

1. Tremorski ili hiperkinetski,
2. Netremorski
 - a. hipokinetski,
 - b. sa predominacijom posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda (*Postural Instability- Gait Disorder*),
3. Brza progresija bolesti, bez značajnog kognitivnog oštećenja.

Hiperkinetsku formu karakteriše lošiji odgovor na terapiju levodopom, ali i sporije napredovanje i komplikacije tokom terapije levodopom. Odgovor na terapiju je bolji kod hipokinetkog oblika PB, ali se demencija i psihijatrijske komplikacije dugoročne dopaminergičke terapije javljaju češće i u ranijoj životnoj dobi.

PB je sporo progresivna, tako da je za očekivati da kod pacijenta kojem se jednom postavi dijagnoza dolazi do pogoršanja motornih i nemotornih znakova i simptoma tokom narednih godina. Tok bolesti podleže izvesnim pravilnostima, i napreduje prolazeći kroz određene stadijume. Hen i Jarova (H&Y)¹⁰ definisali su klinički tok PB kroz pet stadijuma bolesti (Tabela 1). Ova široko usvojena i korišćena skala zasnovana je na kliničkim opservacijama u eri pre korišćenja levodope.

PB karakteristično počinje asimetrično, zahvatajući prvo jednu stranu tela (stadijum H&Y 1) na kojoj su znaci bolesti sve vreme trajanja bolesti izraženiji. U daljem toku dolazi do poremećaja posture (aksijalna zahvaćenost, H&Y 1,5), potom progresije i na drugu stranu tela (H&Y 2), a u kasnijim stadijumima zahvaćeni su i posturalni refleksi (H&Y 2,5), a potom i posturalna nestabilnost (H&Y 3). Na kraju pacijenti postaju teško fizički onesposobljeni (H&Y 4), vezani za kolica ili postelju (H&Y 5). Progresiju motornih znakova prati i progresija nemotornih simptoma i znakova, od kojih je najteža demencija u Parkinsonovoj bolesti prema kojoj oboleli od PB imaju šest puta veću sklonost u poređenju sa zdravom populacijom.

Stadijum 0	Nema znakova bolesti
Stadijum 1	Unilateralna bolest
Stadijum 1,5	Unilateralna bolest uz aksijanu zahvaćenost
Stadijum 2	Obostrana bolest, bez poremećaja ravnoteže
Stadijum 2,5	Blaga obostrana bolest, uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju
Stadijum 3	Blaga do umerena obostrana bolest, izvesna posturalna nestabilnost, fizički nezavisan
Stadijum 4	Teška onesposobljenost, još uvek hoda ili stoji bez pomoći
Stadijum 5	Vezan za pokretna kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže

Tabela 1. Hen i Jarova skala (H&Y) za procenu težine Parkinsonove bolesti.

1.1.4. Dijagnoza Parkinsonove bolesti

Za postavljanje dijagnoze PB Hughes i grupa autora iz Londona³ predložili su kriterijume poznate kao „UKPD Brain Bank“ kriterijumi. Ovi kriterijumi, danas najšire korišćeni u kliničkoj praksi, zasnovani su na analizi kliničkog toka bolesti 100 obolelih kod kojih je posmrtno patohistološki potvrđena dijagnoza definitivne PB. Dijagnoza parkinsonizma postavlja se na osnovu postojanja bradikinezije kao neophodnog kriterijuma, uz prisustvo bar jednog od ostala tri kardinalna znaka: rigiditet, tremor i posturalna nestabilnost. Kako bi se sa pouzdano postavila dijagnoza PB neophodno je isključiti postojanje nekog drugog potencijalnog uzroka motornog deficita, kao što su trauma mozga, trovanja i lekovi, atipični parkinsonizmi, demencija i druge neurodegenerativne bolesti. Takođe je neophodno uraditi i CT mozga, a ukoliko postoji potreba i druge dijagnostičke procedure, u cilju isključivanja parkinsonizma izazvanog hidrocefalusom, tumorom, traumom i sl. Postoje i suportivni kriterijumi koji podržavaju dijagnozu PB: unilateralna prezentacija znakova bolesti koji su na istoj strani tela izraženiji celim tokom bolesti, tremor u miru, spora progresija, dobar ili odličan odgovor na levodopu, razvoj diskinezija i trajanje bolesti duže od 10 godina. Danas se u diferencijalnoj dijagnozi PB prema drugim srodnim bolestima kod kojih postoji parkinsonizam koriste i genetske analize, strukturni MR i funkcionalni SPECT

imidžing, testovi autonomne i olfaktivne funkcije, parenhimski ultrazvuk mozga i druge metode. Evropska neurološka federacija (*EFNS*) je u svojim Vodičima dala preporuke za primenu ovih dijagnostičkih metoda⁵⁷.

Za procenu motornih znakova PB najšire je korišćena „Unifikovana skala za procenu PB“ (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS*)⁵⁸, dok se težina PB procenjuje H&Y skalom¹⁰. Pokazalo se da postoje značajne razlike među ispitivačima koji procenjuju UPDRS skalu kod obolelih, zbog čega su neophodni obučenosť i iskustvo ispitivača. Među obučenim ispitivačima UPDRS pokazuje zadovoljavajuću pouzdanost (*Interrater Reliability*)⁵⁸. Nedostatak UPDRS skale je što se njome ne procenjuju adekvatno nemotorni simptomi PB. Zbog toga je referentno Društvo za poremećaje pokreta (*Movement Disorders Society- MDS*) predložilo modifikaciju UPDRS skale, tzv. MDS-UPDRS koja bi trebalo da prevaziđe ove nedostatke i postane prihvaćena i široko upotrebljavana skala⁵⁹.

1.2. Hod i karakteristike hoda- opšta razmatranja

Poremećaji hoda i ravnoteže spadaju u najveće terapijske izazove u PB. Po pravilu ovi poremećaji su na početku bolesti blagi i ne pričinjavaju značajnije tegobe, ali u daljem toku bolesti napreduju do stepena kada dovode do teške onesposobljenosti. Pojava i progresija aksijalnih znakova bolesti i poremećaja posturalnosti koreliraju sa češćim padovima i pojavom frizinga hoda (*Freezing Of Gait- FOG*)¹³. Dok dopaminergički znakovi ove bolesti dobro reaguju na terapiju, u slučaju hoda i ravnoteže terapijskim intervencijama često se ne postiže zadovoljavajući efekat⁶⁰.

1.2.1. Fiziološke osnove hoda

Obradom spoljašnjih i unutrašnjih stimulusa pokreću se kognitivni procesi kojima se, koristeći kapacitete radne memorije, određuje adekvatno ponašanje kao odgovor na stimulus. Ponašanje podrazumeva spoljašnju aktivnu promenu kretanja, položaja, posture, gestikulacije ili generisanje zvuka.

Pokret se započinje kao „voljno tj. kognitivno osmišljen” ili „emocionalno određen” (*Fight Or Flight*)^{61, 62}. Za efikasno izvršavanje voljnog pokreta neophodan je integritet kortikalnih projekcija u moždano stablo i kortikospinalnog puta dok se obrasci emocionalno određenih pokreta generišu se u limbičkoj kori i hipotalamusu.

Prilikom hoda serija automatizovanih procesa dovodi do ritmičnih pokreta ekstremiteta uz istovremenu regulaciju tonusa posturalne muskulature kako bi se u svakom trenutku održala ravnoteža. Strukture CNS koje učestvuju u generisanju hoda hijerarhijski su raspoređene u više nivoa^{62, 63}:

1. Efektorni nivo koji podrazumeva muskuloskeletni sistem.
2. Spinalni lokomotorni centri koji su organizovani kao grupe interneurona koje ritmičnom aktivnošću generišu naizmeničnu agonističku i antagonističku mišićnu aktivnost ekstremiteta^{64, 65}.

3. Lokomotorni centri na nivou moždanog stabla koje su pod kontrolom viših kortikalnih centara:
 - a. suptalamička lokomotorna area,
 - b. ventralna tegmentalna area (VTA) ponsa,
 - c. mezencefalična lokomotorna area smeštena u retikularnoj formaciji mezencefalona, iobuhvata pedikulo-pontino jedrno (PPN) i kuneiformno jedro.
4. Viši lokomotorni centri bazalnih ganglija i frontalnog korteksa koji putem dopaminergičkih, holinergičkih i drugih neurotransmiterskih sistema moduliraju hod.

Osnovni ritam i obrazac hoda kontrolisani su od strane centralnih generatora pokreta (*Central Pattern Generators*)⁶¹ na nivou kičmene moždine. Naizmenične kontrakcije mišića agonista i antagonista jednog, a potom i drugog ekstremiteta određene su ritmičnom aktivnošću složenih interneuronskih mreža koje su funkcionalno podeljene u dve grupe „polucentara“ (*Half-centers*) koji imaju međusobno inhibitorno dejstvo. Jedna grupa odgovorna je za aktivaciju fleksora, a druga za aktivaciju ektenzora, čime se stvara „osnovni obrazac pokreta“⁶⁶. Preko interneurona drugog reda u laminama IV- VII produžene moždine, ove neuronske mreže se projektuju se na alfa- motorne neurone prednjih rogova i na taj način obezbeđuju obrazac pokreta za svaki ekstremitet. U cilju obezbeđivanja stabilnog hoda, ovaj obrazac može da se modifikuje pod uticajem senzornih stimulusa ili hijerarhijski viših lokomotornih centara⁶².

Ključnu ulogu u posturalnoj kontroli i patofiziologiji hoda u PB ima mezencefalična lokomotorna area (MLR). U sklopu MLR, PPN je locirana ventralno od kuneiformnog jedra, i sastoji se iz većeg kompaktnog dela (*pars compacta*) u kojem se nalaze holinergički neuroni, i manjeg rastresitog dela (*pars dissipata*) u kojem se nalaze gabaergički i glutaminergički neuroni⁶⁷. Kuneiformno jedro je locirano dorzalno od PPN, u blizini donjih i gornjih kolikula, i sadrži gabaergičke i glutaminergičke neurone. MLR svoje descendentne projekcije ostvaruje preko retikulospinalnog trakta ka spinalnim lokomotornim centrima, dok se ascendentno projektuje u dopaminergičke neurone SNc, suptalamičko jedro, palidum i talamus^{68, 69}.

Uloga PPN u generisanju hoda i održavanju ravnoteže pokazana je na životinjskim modelima. Električna stimulacija PPN strujom frekvencije 20-60Hz kod decerebriranih životinja dovodi do generisanja hoda. Kako se jačina struje povećava, tako se brzina ciklusa hoda menja od brzog koraka do trčanja⁷⁰. Ekstenzivnim oštećenjem PPN kod majmuna dobija se akinezija, dok se manjim oštećenjima izazivaju blaži poremećaji hoda i ravnoteže⁷¹. Povišena metabolička aktivnost bazalnih ganglija i MLR tokom hoda i trčanja pokazana je u studijama funkcionalnog imidžinga⁷². Kod obolelih od PB sa FOG dolazi do kompenzatorno jače aktivacije MLR na fMR dok zamišljaju da hodaju u odnosu na obolele bez FOG⁷³.

Pored holinergičkih i dopaminergičkih, u generisanju hoda igraju ulogu i drugi neurotransmiterski sistemi. Locus coeruleus, bogat noradrenergičkim neuronima koji se difuzno projektuju u koru velikog i malog mozga, degeneriše u početnim fazama PB¹⁵. S

obzirom da locus coeruleus učestvuje u autonomnoj regulaciji i ortostatskim refleksima, moguće je da njegovo oštećenje ima ulogu u posturalnoj nestabilnosti⁷⁴. Serotonin, koji se najvećim delom nalazi u ćelijama raphe mesencephali, modulira ritam hoda utičući na obrazac aktivacije agonističkih i antagonističkih grupa mišića⁷⁵. Nivo serotonina niži je u cerebrospinalnoj tečnosti obolelih od PB sa poremećajima hoda i posturalnosti⁷⁶.

Ranije se smatralo da je hod automatska motorna radnja za koju je potreban minimalno kognitivno angažovanje. Ipak, brojna istraživanja tokom poslednje dve decenije opovrgavaju ovakvo stanovište, ukazujući da kognicija ima značajan uticaj na hod. Hod se danas posmatra u svetlu uticaja i interakcija brojnih neuropsiholoških, kognitivnih i bihevioralnih funkcija koje su presudne za maksimalno funkcionalan hod. Ovo se odnosi pre svega na egzekutivne funkcije kao što su odabir cilja i mogućnost kontrole pokreta ekstremiteta kako bi se izveo hod, kao i mogućnost navigacije i uspešno izbegavanje prepreka tokom procesa hoda sve dok se ne stigne na željenu destinaciju⁷⁷.

Svako ciljno usmereno kretanje zahteva voljno generisanje motornih obrazaca u kori velikog mozga, što podrazumeva niz kompleksnih procesa. Obrasci hoda formiraju se u prefrontalnom korteksu (PFK) koji se preko suplementarne motorne areje (SMA) projektuje u retikularnu formaciju moždanog stabla. Retikulospinalni trakt verovatno ima ključnu ulogu u pripremi pokreta, odnosno u anticipatornom posturalnom prilagođavanju sa ciljem efikasnog izvođenja pokreta uz očuvanje ravnoteže⁶². Za izvođenje hoda neophodna je i vizuelna kontrola, naročito u uslovima kada postoje prepreke na trajektoriji hoda, kada je sa svakim korakom neophodno prilagođavanje uslovima sredine. Vizuelne informacije obrađuju se u posteriornom parijetalnom korteksu formirajući „*telesnu shemu*“, koja podrazumeva percepciju sopstvenog tela u prostoru⁷⁸, i služi da se obrazuje radna memorija neophodna za efikasno izvođenje pokreta⁷⁹.

Stabilan hod zavisi od sposobnosti da se očuva odgovarajuća posturalna kontrola tokom kretanja ka određenom cilju. Ovaj složeni proces, koji se naziva još i dinamička stabilnost, zavisi od istovremenog uticaja više faktora⁸⁰. Faktori spoljašnje sredine, kao što su konfiguracija terena i prepreke, usmeravaju kretanje i određuju putanju hoda. Biomehanički faktori se odnose na integritet koštano- zglobnog sistema. Senzorna integracija podrazumeva mehanizme kojima senzorne informacije, bilo direktno ili indirektno preko kortikalnih projekcija, utiču na aktivnost centralnih generatora pokreta sa ciljem da se obezbedi funkcionisanje adaptacionih mehanizama. Uloga adaptacionih mehanizama je u anticipaciji događaja koje dovode do zahteva za promenom obrasca kretanja, sa ciljem da se obezbedi održanje dinamičke stabilnosti. Ovo se obezbeđuje preko fronto- supkortikalnih krugova koji objedinjavaju funkcije volje, pažnje, kognicije i motorike^{62, 81-83}.

1.2.1.1. Ciklus hoda (Gait Cycle)

Hod predstavlja repetitivnu sekvencu pokreta ekstremiteta sa ciljem da se obezbedi kretanje tela kroz prostor uz istovremeno očuvanje stabilnosti i ravnoteže. U analizi hoda mora se imati u vidu složenost hoda i činjenica da svaka sekvenca pokreta podrazumeva seriju kompleksnih interakcija između više segmenata donjih ekstremiteta i ukupne mase tela.

Postoje tri osnovna pristupa koja se koriste u ispitivanju hoda. Prvi i najjednostavniji odnosi se na ciklus hoda kao proces u kojem dve noge naizmenično i recipročno dodiruju podlogu i odižu se od podloge. Drugi pristup odnosi se na analizu trajanja i dužine koraka, odnosno pojedinih delova ciklusa hoda. Treći i najkompleksniji pristup bavi se funkcionalnom analizom događaja tokom određenih faza ciklusa hoda i njihovim značajem za ceo proces hoda^{84, 85}.

1.2.1.2. Obrasci recipročnog kontakta sa podlogom

Kako se telo kreće, jedna noga uvek služi kao oslonac, a druga noga se kreće zauzimajući novo mesto oslonca. Težina tela premešta se sa noge na nogu u periodu dok se obe noge nalaze na podlozi. U sledećem aktu noge recipročno zamenjuju uloge, i prethodno opisana sekvenca se ponovo odvija. Ovakva serija recipročnih i vremenski relativno pravilno definisanih događaja odvija se sve dok se ne stigne do željenog cilja.

Sekvenca opisanih pokreta jedne noge definiše se kao ciklus hoda (*Gait Cycle- GC*)⁸⁶. Kako prelazak iz jednog ciklusa u drugi teče glatko, odnosno bez vremenski jasno definisanog početka ili kraja, svaki deo ciklusa hoda mogao bi da se posmatra kao početak. Ipak, uobičajeno je da se kao početak ciklusa hoda uzima prvi dodir noge sa podlogom. Normalno se prvi kontakt ostvaruje petom (*Heel Strike*), ali s obzirom da postoje stanja kada to nije slučaj, koristi se izraz inicijalni kontakt (*Initial Contact- IC*).

Ciklus hoda deli se u dva perioda- oslonac (*Stance*) i zamah (*Swing*). Često se ovi periodi nazivaju i faze hoda.

Oslonac je termin koji se koristi za period koji počinje sa inicijalnim kontaktom (IC) i tokom kojeg se stopalo nalazi u dodiru sa podlogom. **Zamah** se odnosi na vreme koje noga provodi u vazduhu, odignuta od podloge. Zamah počinje onog trenutka kada se izgubi kontakt sa podlogom (*Toe- off*).

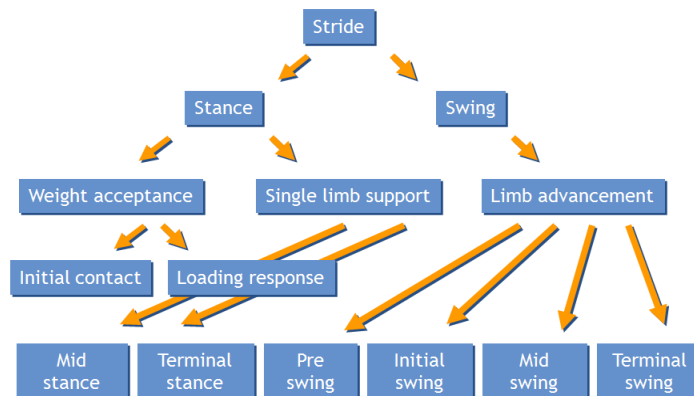
Dvokorak (*Stride*) predstavlja ekvivalent GC s tim što se odnosi na akciju jedne noge. Trajanje dvokoraka je vremenski interval između dva uzastopna kontakta sa podlogom ostvarena jednom nogom, između jednog inicijalnog kontakta desnom nogom i drugom inicijalnog kontakta desnom nogom.

U najvećem delu normalnog ciklusa hoda oslonac traje 60% GC, dok 40% otpada na zamah. Od ukupnog trajanja oslonca, 10% se odnosi na inicijalni dvostruki oslonac, 10% na terminalni i 40% na oslonac jednom nogom. Tačno trajanje ovih intervala zavisi od brzine hoda, a prethodni parametri odnose se na prosečan hod brzine 80 m/min. Trajanje pojedinih intervala obrnuto je srazmerno brzini hoda, odnosno što je hod brži intervali su kraći i obrnuto^{87, 88}.

1.2.1.3. Faze hoda

Prethodno je rečeno da su dve osnovne faze hoda oslonac i zamah. U detaljnijoj analizi hoda ciklus hoda podeljen je na više kraćih funkcionalnih intervala koji se nazivaju faze hoda. Međunarodno prihvaćena je terminologija „*Rancho Los Amigos*“ grupe^{84, 89}. Prema ovim autorima, GC je podeljen na osam funkcionalnih faza, sa ciljem da se ostvare tri

zadatka hoda, a to su prihvatanje težine (*Weight Acceptance*), oslonac jednom nogom (*Single Limb Support*) i zamah (*Limb Advancement*) (Slika 1).



Slika 1. Faze hoda.

Prihvatanje težine počinje sa IC i nastavlja se fazom prebacivanja težine (*Loading Response*). Oslonac jednom nogom pored loading response obuhvata i naredne dve faze hoda- srednjom i terminalnom fazom oslonca. Zamah započinje u fazi predzamaha (*Pre- swing*), nastavlja se kroz inicijalni zamah (*Initial Swing*), preko srednje faze zamaha (*Mid- swing*) i konačno terminalnog zamaha (*Terminal Swing*).

Prihvatanje težine (Weight Acceptance)

Ovo je najzahtevniji zadatak u GC, s obzirom na kompleksne funkcionalne zahteve: apsorpcija težine (*Shock*), inicijalna stabilnost i očuvanje progresije hoda. Pravi izazov za motoriku je nagli transfer težine tela na nogu koja je nestabilna nakon zamaha, i dotične tvrdu podlogu. Ovaj zadatak obuhvata dve faze hoda: inicijalni kontakt i prebacivanje težine (*Loading Response*).

Inicijalni kontakt (Initial Contact)

Ova faza zauzima 0-2% GC, i predstavlja inicijalni kontakt noge sa podlogom. U ovoj fazi vrši se priprema za prenos težine.

Prebacivanje težine (Loading Response)

Trajanje ove faze iznosi 0-10% GC, i u stvari predstavlja period inicijalnog dvostrukog oslonca. Ova faza započinje sa IC i traje sve dok se druga noga ne podigne u zamah. U ovoj fazi ostvaruju se sva tri prethodno navedena funkcionalna cilja.

Oslonac jednom nogom (Single Limb Support)

Podizanje druge noge u zamah podrazumeva početak faze oslonca za stajaću nogu, i traje dok god noga u zamahu ne dotakne podlogu. Tokom ovog perioda sva težina tela oslonjena je na jednu nogu dok druga ostvaruje zamah. Ove faze obuhvaćene su ovim periodima srednje i terminalne faze oslonca.

Srednja faza oslonca (Mid- Stance)

Na ovu fazu odnosi se 10-30% GC, i njome otpočinje oslanjanje na jednu nogu. Početak faze je trenutak kada se odiže druga noga i traje dok noga u zamahu ne prebaci stajaću. Tokom ove faze ostvaruje se progresija hoda preko stacionarne noge, i održava ravnoteža trupa i ekstremiteta.

Terminalna faza oslonca (Terminal Stance)

Traje 30-50% GC i njome se završava oslonac jednom nogom. Ona počinje kada noga u zamahu prebaci stajaću, a završava kada noga u zamahu dodirne površinu. Tokom ove faze ostvaruje se druga polovina zamaha, tako da se i težina tela prebacuje, odnosno ostvaruje progresiju.

Zamah (Limb Advancement)

Da bi se ostvario veoma složen zadatak progresije kretanja, potrebna je priprema posturalnosti koja započinje još tokom oslonca. Noga se odiže od površine, dobija zamah i priprema se za naredni period oslonca. Četiri su faze tokom kojih se ovo ostvaruje.

Predzamah (Pre- swing)

Traje 30-50% GC i predstavlja drugu ili završnu fazu dvostrukog oslonca. Počinje inicijalnim kontaktom druge noge i završava se odizanjem palca. Ova faza nekada se naziva i faza rasterećenja ili prenošenja tereta, s obzirom da se noga naglo oslobađa tereta tela i priprema se za izvođenje zamaha. Ova aktivnost zahteva sinhronizovano angažovanje brojnih mišića nogu.

Inicijalni zamah (Initial Swing)

Traje 60-73% GC i zauzima jednu trećinu perioda zamaha. Zapčinje kada se odigne noga od podloge i završava kada se noga nađe nasuprot stajnoj nozi.

Srednja faza zamaha (Mid- Swing)

Zauzima 73-87% GC. Zapčinje kada se slobodna noga nađe naspram stajne. Završava se kada se ekstremitet ispruži i golenjača dostigne vertikalni položaj, tj. kada su uglovi fleksije zglobova kuka i kolena identični.

Terminalni zamah (Terminal Swing)

Traje 87-100%, odnosno kraja GC. Počinje sa vertikalnim položajem tibije, tokom ovog perioda telo se pomera ka napred, a završava se kada stopalo dodirne podlogu (inicijalni kontakt), i time se započinje naredni ciklus hoda.

1.3. Poremećaji hoda u Parkinsonovoj bolesti

Poremećaji hoda mogu se podeliti na kontinuirane i epizodične poremećaje hoda⁹⁰. Kontinuirani poremećaji hoda nastaju kao posledica hronične disfunkcije, kada se oboleli

prilagođava patološkom ali predvidljivom procesu tako što usvaja abnormalne kompenzatorne obrasce kretanja. Sa druge strane, epizodični poremećaji hoda javljaju se iznenada i naglo, tj. ne postoji mogućnost predviđanja kako bi se prilagodilo novonastalim uslovima. Epizodični poremećaji hoda dovode do češćih padova, povećane anksioznosti i straha, te izbegavanja kretanja⁹⁰.

Hipokinetski hod je kontinuirani poremećaj hoda u PB. Smanjena je brzina hoda⁹¹, kao posledica smanjene amplitude i nepromenjene ili blago smanjene kadence (broj GC u minuti). Oboleli od PB u stanju su da povećaju kadencu, ali dužina koraka uvek kraća bez obzira na brzinu⁹². Usporenje koraka, a verovatno i bradikinezija uopšte, nastaje usled poremećaja centralnog generatora dužine koraka, dok se kadenca povećava kompenzatorno. U prilog ovoj hipotezi govori i činjenica da se vidnim (eksternim) stimulusom (npr. iscrtane linije na podu) može povećati dužina koraka obolelih od PB. Treba uzeti u obzir i povišenje mišićnog tonusa obolelog od PB koji je flektirane posture i ukočen, kao faktoru koji značajno doprinosi posturalnom poremećaju, te posledičnom poremećaju funkcije zglobova kuka⁶³. Opisani poremećaji hoda reaguju donekle na terapiju levodopom⁹¹.

Festincije su epizodični poremećaj hoda u PB. Festinirani hod se opisuje kao niz kratkih brzih koraka kojima se održava centar težišta između nogu, dok se trup nevoljno naginje ka napred⁹². Iako se festincije obično javljaju udruženo sa poremećajima ravnoteže i FOG, veza između ova dva znaka nije jasna⁹³. Festincije ne reaguju na terapiju levodopom.

Frizing hoda (Freezing Of Gait- FOG) i motorni blok su vrste akinezije prilikom koje pacijenti imaju kratkotrajne periode kada se osećaju kao „blokirani”. Motorni blok je pojam koji se odnosi na teškoće obavljanja bilo koje motorne radnje. FOG podrazumeva epizodični poremećaj hoda koji tipično traje nekoliko sekundi, obično 1d do 2s a retko duže od 10s, tokom kojeg oboleli ima doživljaj da stopala ne može da odvoji od podloge, uprkos mentalnom naporu da prevaziđe ovu prepreku i nastavi kretanje. Klinički se FOG prezentuje kao pokušaj da se korača veoma kratkim koracima prilikom kojih su noge „zalepljene” za podlogu, a noge se tresu u kolenima. Kao najteži oblik može da se javi potpuna akinezija kada izostaje bilo kakva vidljiva motorna aktivnost⁹⁴.

Fenomenološki FOG može da se manifestuje kao⁹⁵:

1. Start hezitacija: bolenik ne može da započne hod.
2. Hezitacija tokom okretanja (okretanje „en bloc”): „blokira” se tokom okretanja ili promene pravca. Ovaj oblik FOG se najčešće javlja.
3. Hezitacija prilikom ili nakon prolaska kroz uske prostore (npr. vrata, delovi nameštaja i sl.).
4. Hezitacija pred ciljem: bolesnik se „zaleđi” prilikom prilaska planiranom cilju.
5. Hezitacija na otvorenom prostoru: FOG se javlja spontano, bez prisustva provokacionog faktora.

U Parkinsonovoj bolesti FOG se češće javlja u odmaklim stadijumima bolesti. Javlja se znatno češće tokom „off” perioda, kada je efekat levodope nedovoljan ili potpuno izostaje. Zamor, stres, kognitivno opterećenje, anksioznost i depresija doprinose pojavi FOG⁹⁶. Terapija

levodopom dovodi do smanjenja učestalosti javljanja, težine i dužine trajanja FOG⁹⁵. Nekada je „zaleđenost“ moguće prevazići eksternim vizuelnim (npr. oznake na podu) ili auditivnim stimulusom (npr. tapšanje rukama).

FOG se javlja i u drugim neurodegenerativnim bolestima, kao što su progresivna supranuklearna paraliza, multipla sistemska atrofija i Demencija Luijevih tela (DLT) kod kojih postoje lezije moždanog stabla, bazalnih ganglija, SMA, sive i bele mase frontalnih režnjeva^{73, 97}. Oštećenja veza parijetalnog i frontalnog korteksa verovatno dovode do poremećaja anticipatornih mehanizama, što dovodi do poremećajima hoda. Studije funkcionalnog imidžinga pokazale su obostrane poremećaje perfuzije orbitofrontalnog korteksa, SMA i PFK⁹⁷⁻⁹⁹.

1.4. Neuropsihološki aspekti Parkinsonove bolesti

Kao što je prethodno rečeno, bihevioralni i kognitivni poremećaji u PB mogu da se jave pre pojave motornih znakova, rano u toku bolesti, ali i da se pogoršavaju dovodeći do kliničke slike demencije u kasnijim stadijumima. Iako se posmatra kao nezavisan nemotorni znak PB, nastanak i progresija kognitivnog deficita neraskidivo su povezani sa patološkim procesima koji su i u osnovi motornih znakova.

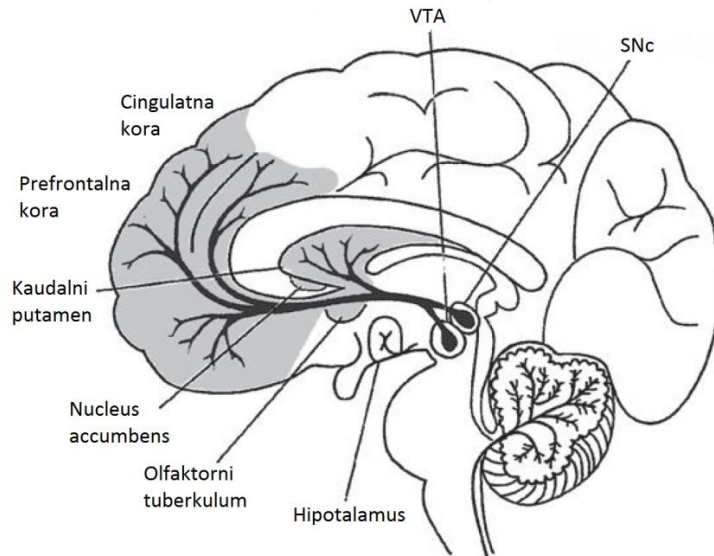
1.4.1. Neurobiološke osnove neuropsiholoških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Osnovu patoloških zbivanja u PB čine gubitak dopaminergičkih neurona i disfunkcija fronto- supkortikalnih krugova koji najverovatnije regulišu nemotorne oblike ponašanja. Zato je, kako bi se razumeli kognitivni poremećaji u PB, neophodno sagledati ulogu dopamina i u neurokognitivnim procesima, kao i funkcionalnu neuroanatomiju fronto- supkortikalnih krugova.

Dopaminergičke aferentne projekcije u koru velikog mozga potiču iz tri grupe jedara međumozga: retrorubralna area, SNc i VTA. Najizraženija kortikalna dopaminergička aktivnost registruje se u precentralnoj kori i SMA. Ascendentne dopaminergičke kortikalne projekcije, koje obuhvataju bazalne ganglije, talamus, limbički sistem i PFK komponente su motornih, motivacionih i kognitivnih krugova¹⁰⁰ (Slika 2).

Ascendentna dopaminergička vlakna iz SNc projektuju se preko nigrostrijatnog put u neostrijatam, strukturu koja se formiraju dorzalni kaudatus i putamen. Ovaj put koji je primarno, ali ne i isključivo motorički put, indirektno preko svojih projekcija iz kaudatusa u PFK ostvaruje uticaj na funkcije kore velikog mozga. Putamen ima ulogu u motornom programiranju i odgovoran je za pojavu motornih znakova PB. Bogate su i projekcije neostrijatuma u limbičku koru, tako da se poremećaj funkcije strijatuma povezuje i sa poremećajima raspoloženja, zavisnošću i drugim neuropsihijatrijskim simptomima.

Aferentna dopaminergička vlakna iz VTA projektuju se u n. accumbens i druge delove limbičke kore. Mezokortikalne projekcije iz VTA završavaju u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (*Dorsolateral Prefrontal Cortex- DLPFK*) i SMA.



Slika 2. Kortikalne dopaminergičke projekcije mezencefalona. VTA- *ventralna tegmentalna area*; SNc- *pars compacta substantiae nigrae*.

Postoje dve familije dopaminergičkih receptora: D1 familija (obuhvata D1 i D5 receptore) i D2 familija (obuhvata D2, D3 i D4). Ukupno je D1 receptora 10 do 20 puta više u odnosu na D2¹⁰¹. Neki od D2 receptora su autoreceptori koji inhibiraju oslobađanje DA. Koncentracija dopamina najveća je u neostriјatumu, čije dopaminergičke projekcije inervišu PFK, strukturu CNS koja je najbogatija dopaminergičkim receptorima.

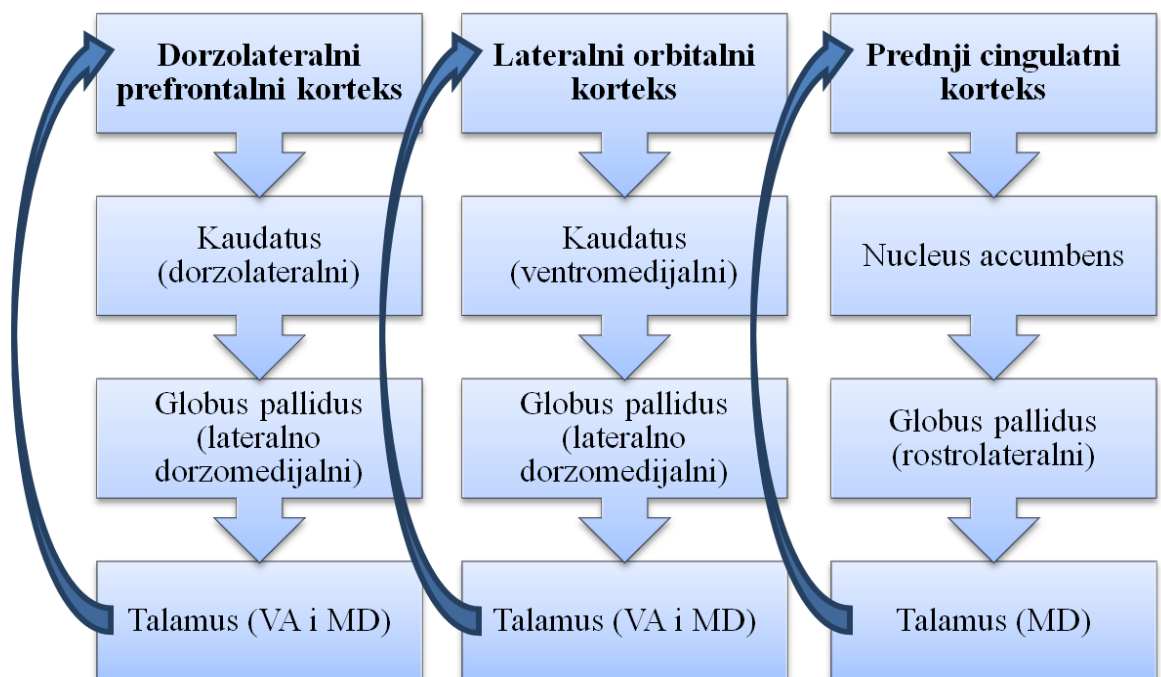
Aktivacija PFK obavlja se endogenim pejsmejkerima čime se obezbeđuje konstantan nivo osnovne dopaminergičke aktivnosti¹⁰². Ovakva „tonička“ aktivacija CNS putem DA kod čoveka izaziva osećaj odmornosti, viglnosti i spremnosti za reagovanje¹⁰³. Neke od ćelija aktiviraju se sinhronizovano u grupama od 3 do 6 akcionih potencijala u trajanju od oko 100ms, što se naziva „fazička“ dopaminergička aktivnost, i ima značaj u kognitivnim procesima. Tonička faza verovatno je neophodna za ostvarivanje fazičke, ali je isto tako moguće da su dve faze nekada funkcionalno antagonističke. Izvesnu ulogu u regulaciji toničke i fazičke dopaminergičke aktivnosti verovatno ima glutamat posredstvom glutaminergičkih receptora na dopaminskim ćelijama striјatuma¹⁰³.

Funkcionalna i morfološka povezanost kortikalnih i supkortikalnih struktura u kontroli psihomotornog ponašanja je kompleksna, i ostvaruje se putem fronto- supkortikalnih neuronskih krugova. Svaki od neuronskih krugova prima informacije iz specifičnih delova frontalne kore koje potom prolaze kroz specifične delove bazalnih ganglija i talamusa, da bi se konačno projektovale na koru od koje je informacija i potekla¹³.

Dorzolateralni prefrontalni krug ima ulogu u kontroli egzekutivnih funkcija (EF) koje predstavljaju „funkcije najvišeg reda“ i podrazumevaju formulisanje namere u skladu sa subjektivim potrebama i željama, planiranje, organizaciju, upravljanje, izvođenje planirane aktivnosti, procenu efikasnosti postignuća, samokorekciju i kontrolu ciljno orijentisanog ponašanja. Aksoni iz DLPFK odlaze u dorzolateralni kaudatus, sekundarni i tercijarni aksoni povezuju unutrašnji segment globusa palidusa (GP) i SN¹⁰⁴ (Slika 3).

Lateralni orbitofrontalni krug odgovoran je za samopercepciju i percepciju spoljne sredine. Oštećenja ovog kruga dovode do promena ličnosti u smislu razdražljivosti, labilnosti, gubitka interesovanja i inicijative. Oboleli reaguju neadekvatno zato što su u stanju da reaguju samo na konkretne stimulse iz spoljašnje sredine, a ne u skladu sa prethodno naučenim implikacijama konteksta u kojem se taj stimulus ispoljava¹³.

Prednji cingulatni krug započinje u prednjoj cingulatnoj kori koja je odgovorna za funkciju pažnje, reguliše započinjanje akcije i integriše emocije. Oštećenja ovog kruga uzrokuju dramatičnu sliku abulije i akinetskog mutizma, kada bolesnici leže bezvoljni, otvorenih očiju sa vrlo oskudnim verbalnim kontaktom, inkontinentni su i jedu i piju samo ako ih neko hrani. Apatija se u PB takođe povezuje se sa supkortikalnim oštećenjima prednjeg cingulatnog kruga¹⁰⁵.



Slika 3. Organizacija fronto- supkortikalnih krugova za regulaciju kognicije i ponašanja¹⁰⁴. VA- ventroanteriorni, MD- mediodorzalni.

1.4.2. Poremećaji kognicije u Parkinsonovoj bolesti

1.4.2.1. Poremećaj egzekutivnih funkcija i pažnje u Parkinsonovoj bolesti

Najizraženiji deficit kognicije u PB odnosi se na aspekte egzekutivnih funkcija (EF). EF podrazumevaju sposobnost planiranja, organizacije, upravljanja i kontrole ciljno orijentisanog ponašanja. Deficit EF u PB, koji se naziva disegzekutivni sindrom, manifestestuje se kao poremećaj planiranja, rešavanja problema, održavanja i promene mentalnog seta^{106, 107}. Za razliku od obolelih sa povredom kore frontalnog režnja, kod kojih dominira perseverativno ponašanje (deficit mentalne fleksibilnosti i nemogućnost adaptacije na promene u spoljašnjoj sredini), u PB se karakteristično javlja nemogućnost supresije

irelevantnih stimulusa (otežano održavanje adaptivnih odgovora u prisustvu kompetitivnih alternativa)¹⁰⁸.

U okviru disfunkcije frontalnog režnja opisuju se razne vrste poremećaja pažnje: teškoće održavanja pažnje, neotpornost na interferenciju, poremećaj fokusiranja pažnje (teškoće praćenja određenog izvora), poremećaj habituacije (teškoće navikavanja na repetitivne stimulse), poremećaj selektivne pažnje (inhibicija ili filtriranje nasuprot preparatornim mehanizmima i poremećena orijentacija ka novim stimulusima), jednostrano zanemarivanje (poremećaj eksploratornih motornih aspekata usmeravanja pažnje ka ekstrapersonalnom prostoru), poremećaj fiksacije pogleda (nemogućnost inhibiranja refleksnih sakada), poremećaj očnih pokreta (vizuelni refleks hvatanja) i poremećaj budnosti.

Procena automatizovane pažnje vrši se najčešće „*Digit Span Forward*“ testom (ponavljanje zdatog niza brojeva), jednostavnim vizuelnim zadacima (*Trail Making Test A-TMT A*) ili brojanjem unazad. Procena kompleksne pažnje, koja zahteva značajno veće mentalno angažovanje, podrazumeva procenu podeljene pažnje (*Trail Making Test B-TMT B*), usmerene pažnje i vigiliteta (testovi sa kontnuiranim zadacima), inhibiciju odgovora (Strupov test, Lurijini motorni programi), testove radne memorije (ponavljanje niza brojeva u obrnutom nizu, serijsko oduzimanje, mentalnu aritmetiku i kodiranje simbolima) i mentalnu fleksibilnost (test sortiranja karata)¹⁰⁹.

Postoji nesuglasica među autorima u vezi poremećaja jednostavne pažnje kod obolelih od PB. Neki istraživači nalaze značajno slabija postignuća na TMT A kod obolelih od PB¹¹⁰⁻¹¹², ali druge studije ove nalaze osporavaju¹¹³⁻¹¹⁵.

Deficit kompleksne pažnje dobro je dokumentovan u brojnim studijama. U poređenju sa zdravim vršnjacima, oboleli od PB imaju slabija postignuća na TMT B^{113, 114, 116-118}, kao i drugim testovima podeljene pažnje, planiranja, inhibicije odgovora, radne memorije, mentalne fleksibilnosti i apstraktnog rezonovanja^{110, 112, 113, 119, 120}. Planiranje se ispituje testovima kojima se meri vreme koje je neophodno da se reše određeni problemi, koristeći najmanji broj poteza. *Tower Of London* i *Tower Of Hanoi* najčešće su korišćeni kompjuterizovani testovi. Oboleli od PB na ovim testovima rešavaju manje zdatih problema i ranije odustaju u odnosu na zdrave kontrole^{121, 122}. Testovima verbalne fluentnosti ispituje se sposobnost organizacije mišljenja u zadacima koji imaju veći broj rešenja ili dogovora. Ispitanik u određenom vremenskom periodu treba da generiše što veći broj reči koje počinju na određeno slovo, a potom da nabroji što veći broj reči koje pripadaju određenoj kategoriji (npr. domaće životinje). Ovi testovi zahtevaju pretraživanje mentalnog leksikona i prizivanje određenih leksičkih jedinica, pa se smatraju testovima divergentnog mišljenja i semantičkog pamćenja. Verbalna fluentnost determinisana je sa jedne strane opštim verbalnim faktorom koji zavisi od integriteta leve hemisfere, a sa druge strane inicijative, spontanosti i mentalne fleksibilnosti za prelazak sa zadatka fonemske na kategorijalne fluentnosti. Uspešnost na ovim testovima zavisi od očuvanostifunkcije frontalnog režnja¹²³. U brojnim istraživanjima pokazano je da deficit verbalne fluentnosti postoji već u ranim fazama PB¹²⁴.

Kod obolelih od PB karakteristično postoji nedostatak unutrašnjeg podsticaja (*Internal Cue*), tako da postoji benefit od spoljašnjeg stimulusa. Oboleli od PB sporije usmeravaju

pažnju na nove stimulse, da bi se u kasnijim stadijumima pojavila perseverativnost, kao izostanak inhibicije¹²⁵.

1.4.2.2. Poremećaj pamćenja u Parkinsonovoj bolesti

Pamćenje se ispituje u domenima eksplicitnog i implicitnog pamćenja.

Implicitno (nedeklarativno, proceduralno) pamćenje odnosi se na učenje motornih veština i kognitivnih rutina tokom uvežbavanja određenih motornih i kognitivnih aktivnosti¹²³. Proceduralno pamćenje obuhvata znanje jezika, motornu memoriju, prajming (bolja sposobnost prepoznavanja ili otkrivanja stimulusa posle njihove prethodne prezentacije) i imitiranje¹²⁶. Strukture CNS koje učestvuju u formiranju implicitnog pamćenja su bazalne ganglije, motorna kora i mali mozak, dok strukture medijalnog temporalnog režnja nemaju ulogu¹²⁷. Stefanova i saradnici pokazali su da je deficit implicitnog pamćenja koji postoji u ranim stadijumima PB povezan sa patologijom strijatuma¹²⁸. Oni su, koristeći test serijskog reakcionog vremena, našli da oboleli od PB, uprkos očuvanoj deklarativnom pamćenju, imaju slabije vidno uslovljeno motorno pamćenje u poređenju sa pacijentima koji su imali leziju frontalnog režnja izazvanu rupturom aneurizme prednje moždane arterije.

Eksplicitno (deklarativno) pamćenje odnosi se na podatke koji su uskladišteni i dostupni svesnom prizivanju u obliku reči, vizuelnih predstava i događaja¹²³. Postoje dva oblika eksplicitnog pamćenja: epizodičko ili autobiografsko pamćenje, i semantičko pamćenje, tj. znanje o pojmovima. Dok kod implicitnog pamćenja sama informacija presudno utiče na formiranje memorisanog sadržaja, eksplicitno pamćenje formira se kortikalno dirigovanim procesima selekcije informacija.

Proces deklarativnog pamćenja je složen proces na koji značajno utiču i druge kognitivne funkcije. Već je rečeno da u frontalnom sindromu postoji pojačana osetljivost na uticaj interferentnih stimulusa, što ometa mnestičke funkcije obolelog. Gubitak selektivne pažnje takođe ometa zadržavanje podataka koji su presudni za rešavanje kognitivnih zadataka, uprkos tome što je sticanje i prizivanje informacija očuvano. Čak i kada ne postoji deficit kratkoročnog i dugoročnog pamćenja, oboleli od PB imaju probleme u memorisanju redosleda događaja koji su se odigrali u neposrednoj prošlosti. Na taj način se gubi vremenska organizovanost i mogućnost planiranja u neposrednoj budućnosti, a radnje počinju da se obavljaju manje ili više stereotipno¹²³. Pored toga u PB postoji i disocijacija između sposobnosti slobodnog prisećanja naučene liste reči koje je sniženo i rekognicije istog materijala. Za razliku od ovakvog obrasca poremećaja pamćenja u PB, u AB postoji karakteristično rano oštećenje epizodičkog pamćenja. Deficit eksplicitnog pamćenja u PB prediktivni je faktor za razvoj demencije u PB¹²⁹.

U PB može da se javi deficit verbalnog i neverbalnog eksplicitnog pamćenja. Prisećanje priče posmatra se kao kontekstualna deklarativna memorija jer daje okvir za prisećanje informacija. U PB postoji deficit trenutnog (*Immediate*) i odloženog prisećanja priče (*Delayed*)^{110, 114}. Učenje liste reči smatra se za nekontekstualno deklarativno pamćenje, s obzirom da je potrebno zapamtiti niz reči bez logičkog obrasca. Najpoznatiji testovi ove vrste su Kalifornijski test učenja reči i Rejev auditorni test učenja reči, kojima se ispituju kratkoročno pamćenje, odloženo prisećanje i prepoznavanje. Više autora navodi oštećenje

kratkoročnog pamćenja i odloženog prisećanja kod obolelih od PB^{50, 114, 116, 118, 130}, ali i deficit prepoznavanja^{50, 114, 117}. Poremećaj pamćenja u PB obuhvata sve fundamentalne aspekte dugoročne deklarativne memorije.

Pamćenje kod obolelih od PB nije oštećeno u meri kao u AB. U PB se radi o dominantno frontalnom oštećenju pamćenja koji podrazumeva oštećenu evokaciju, uz očuvanu rekogniciju¹²⁴. Oboleli od PB zato imaju poremećaj slobodnog prisećanja, ali za razliku od AB imaju značajnu korist od semantičkog ključa. Ipak, sa napredovanjem bolesti svi aspekti postaju oštećeni¹³¹⁻¹³³.

Značajan je i poremećaj neverbalnog pamćenja u PB. Slično verbalnom pamćenju, u PB postoji poremećaj kratkoročnog vizuelnog pamćenja i odloženog prisećanja, kao i prepoznavanja. Uobičajeno u ispitivanju se koriste Vehslerova skala pamćenja (WMS III- prepoznavanje lica), prisećanje oblika (WMS- vizuelna reprodukcija, kompleksna figura) i Bentonov test vizuelne retencije. Najčešće se u studijama nalaze deficiti u domenima rekognicije, kopiranja figure i vizuelne retencije^{110, 114, 118, 120, 134}.

Pored eksplicitnog pamćenja, kod obolelih od PB postoji i deficit implicitne memorije. U studiji van Asselena zdrave kontrole imali su značajno bolja postignuća na testovima vizuelnog traženja kada se primeni ponovljeni vizuelni kontekst¹¹⁵.

1.4.2.3. Poremećaji vidno- prostornih funkcija u Parkinsonovoj bolesti

Vidno- prostorne funkcije podrazumevaju niz kognitivnih procesa koji služe za obradu vizuelnih informacija. One podrazumevaju prepoznavanje oblika (npr. lica), konstrukcione sposobnosti (crtanje figure), prepoznavanje boja (imenovanje boja) i prostornu analizu (mogućnost da se više objekata i njihovi odnosi percipiraju u istom vidnom polju). Kortikalne regije koje su uključene u vidno- prostorni procesing su okcipitalna, parijetalna i temporalna kora. Angažovanje ovako velikih delova kore velikog mozga potvrđeno je neuroimidžing studijama¹³⁵. Brojna istraživanja potvrdila su postojanje oštećenja vidno- prostornih funkcija kod obolelih od PB, i to u proceni pravca linija^{114, 116, 120, 136}, prepoznavanju lica¹³⁴, diskriminaciji oblika¹³⁴, rezonovanju¹¹⁴, konstrukciji bloka^{111, 136} i precrtavanju figure^{111, 130}.

Test fluentnosti sa figurama analogan je zadatku verbalne fluentnosti. Od ispitanika se očekuje da u određenom vremenskom periodu nacrtaju što veći broj figura koristeći samo četiri linije. Postignuća na ovim testovima su snižena kod oštećenja desnog frontalnog i parijetalnog režnja. Takođe je kod lezije frontalnog režnja veći broj perseveracionih grešaka¹²³.

Motorni deficit koji je prisutan u PB sam po sebi može da utiče na postignuća na testovima vidno- prostornih funkcija (npr. precrtavanje figure sa blokovima). Sa druge strane, deficit vidno- prostornih funkcija dovodi do poremećaja praksije koje značajno utiču na motoriku obolelih¹³⁷.

1.4.2.4. Poremećaji govora u Parkinsonovoj bolesti

Među autorima postoji nesuglasica u vezi značaja govornih funkcija u PB¹³⁸. Uprkos dobro dokumentovanog postojanja poremećaja na testovima verbalne fluentnosti, neki autori smatraju da jezičke funkcije ne treba razmatrati u kontekstu neurokognitivnog profila obolelih od PB^{139, 140}, za šta postoji više razloga. Prvi je činjenica da jezičke funkcije imaju mali uticaj

na globalnu kogniciju obolelih, a drugi taj što se neke jezičke funkcije posmatraju u okviru drugih kognitivnih domena. Testovi verbalne fluentnosti razmatraju kao testovi procene jezičkih, ali i egzekutivnih funkcija¹³⁸.

Deficit govornih funkcija u PB uočava se na testovima fonemske verbalne fluentnosti¹³⁶, semantičke ili kategorijalne verbalne fluentnosti⁵⁰, i testovima konfrontacionog imenovanja¹⁴¹. Testovi verbalne fluentnosti podrazumevaju da ispitanik za određeno vreme (jedan minut) nabroji sve reči kojih se seti na određeno slovo (fonemska fluentnost), a zatim da za jedan minut nabroji sve reči koje imaju istu kategorijalnu pripadnost (semantička fluentnost). Fonemska fluentnost zahteva supresiju uobičajenog načina pretraživanja leksikona prema semantičkoj kategoriji, što zahteva integritet egzekutivnih funkcija. Oboleli od PB imaju niža postignuća na testovima fonemske fluentnosti, dok je u AB izraženije oštećenje kategorijalne fluentnosti¹⁴².

McNamara smatra da su poremećaji jezika i govora kod obolelih od PB posledica oštećenja „*pragmatskih*“ komponenti jezika^{103, 143}. Pragmatika jezika odnosi se na adekvatnu upotrebu jezika kako bi se efikasno obavila funkcija govora. Prutting i Kirchner predlažu pet pragmatskih modaliteta jezika: predstavljanje, direktiva, obavezivanje, ekspresija i objavljivanje¹⁴⁴. Oštećenje pragmatskih komponenata nalazi se kod 20% obolelih od PB i 3% zdravih, što se povezuje sa ulogom EF u produkciji govora¹⁰³.

Od poremećaja jezika i govora, kod obolelih od PB javlja se i karakteristična ekstrapiramidna dizartrija i disfonija, te drugi poremećaji govora kao što je palilalija, teškoće sa nalaženjem adekvatne reči, hezitacije, pauze i perseveracije. Čest je i poremećaj pronalaženja adekvatne reči, što je Matison nazvao fenomenom „*reč na vrh jezika*“ (“*Tip Of The Tongue*”)¹⁴⁵.

1.4.2.5. Blagi kognitivni poremećaj u Parkinsonovoj bolesti

Blagi kognitivni poremećaj (MCI) definiše se kao objektivni deficit u najmanje jednom domenu kognicije, koji ne dovodi do pada u svakodnevnom funkcionisanju¹⁴⁶. MCI tako predstavlja period između kognitivno potpuno očuvanog stanja i demencije u PB (*Parkinson's Disease Dementia- PDD*). Ovakav koncept prvi put predložen je za blagi kognitivni poremećaj koji prethodi AB¹⁴⁷, a kasnije prihvaćen u PB (*Parkinson's Disease MCI- PD-MCI*).

Novodijagnostikovani oboleli od PB imaju dva puta veću verovatnoću da razviju blagi MCI u odnosu na zdrave⁵⁰. Ukupna prevalencija PD-MCI iznosi u proseku 27%, kolika je i prevalencija PDD %⁵¹. Između 20 i 57% obolelih od PB razvija MCI nakon 3 do 5 godina od postavljanja dijagnoze^{120, 148, 149}. Kako bolest napreduje zastupljenost PD- MCI je sve veća¹⁵⁰, tako se kod više od polovine PD-MCI razvije PDD tokom četiri godine. U istom periodu 20% obolelih od PB koji su bili bez kognitivnog deficita pri postavljanju dijagnoze razvije PDD¹²⁰. Konačno, kod ukupno 75% svih obolelih od PB razvija se klinička slika PDD^{52, 53}.

Ako se u obzir uzme postojanje oštećenja pamćenja, blagi kognitivni poremećaj u PD-MCI može biti amnestički i neamnestički, od kojih opet PD- MCI može biti sa izolovanim deficitom u jednom domenu (*Single domain- sd*), ili u više domena (*Multiple domain- md*). Tako se dobija četiri 4 podtipa PD- MCI¹⁵¹:

1. sdPD- MCI amnestički,
2. mdPD- MCI amnestički,
3. sdPD- MCI neamnestički,
4. mdPD- MCI neamnestički.

MDS, kao referentna stručna organizacija, oformilo je ekspertsku grupu sa ciljem da se da kritički osvrt na PD- MCI, proceni zastupljenost i rizik pojedinih podtipova za progresiju u PDD¹⁵². PD-MCI sa deficitom u jednom domenu (*single domain*) zastupljenija je kod obolelih od PB u odnosu na PD-MCI sa deficitom u više domena (*multiple domain*), dok je neamnestički podtip zastupljeniji od amnestičkog.

Radna grupa MDS predložila je i korišćenje neuropsiholoških testova koji mogu da se smatraju validnim u dijagnostici PD- MCI¹⁵³. Na testovima kognicije kao patološki nalaz uzima se odstupanje za najmanje 1,5 SD od standardizovanih vrednosti. Zadržavaju se ranije predloženi kriterijumi za dijagnozu MCI¹⁴⁷, ali predlaže se i set isključujućih kriterijuma koji obuhvataju PDD, drugi uzrok kognitivnog deficita, kao i psihijatrijska stanja koja značajno utiču na procenu kognicije.

1.4.2.6. Demencija u Parkinsonovoj bolesti

PDD i DLT imaju mnogo toga zajedničkog u pogledu patoloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika. Danas se smatra da su ove dve bolesti ustvari spektar DLT kod kojih se primarno razlikuje vreme početka u odnosu na početak PB¹⁵⁴. Dijagnoza PDD postavlja se kada je demencija počela godinu dana i više nakon početka PB, dok se dijagnoza DLT postavlja kada se demencija i znaci parkinsonizma javljaju u prvih dvanaest meseci bolesti, bez obira koja od njih prvo nastane. Ovakav stav usvojen je arbitrarno, kako bi se izbegle dijagnostičke dileme i nedoumice.

Demencija se kod obolelih od PB javlja češće nego u opštoj populaciji. U prospektivnoj Sidnejskoj studiji koja je pratila novodijagnostikovane obolele¹⁵⁵ 26% ispitanika imalo je demenciju nakon tri godine, a čak 50% nakon 15 godina⁵². U jednoj prospektivnoj studiji nakon 8 do 10 godina od početka PB demencija je bila dijagnostikovana kod 70% obolelih¹⁵⁶. Incidencija PDD kreće se od 95 do 112 na 1000 pacijent- godina¹⁵⁷, što znači da će godišnje oko 10% obolelih od PB razviti kliničku sliku PDD. Rizik od oboljevanja od demencije kod obolelih od PB veći je od 2 do 6 puta u odnosu zdrave¹⁵⁸.

Postoji nedoumica da li se klinička slika PDD razvija kao progresija PD- MCI ili se razvija nezavisno od prethodno postojećeg kognitivnog oštećenja. Tokom četvorogodišnjeg praćenja u PDD konvertuje se 63% PD-MCI sa deficitom u više domena, 69% sa neamnestičkim deficitom u jednom domenu i 40% sa izolovanim amnestičkim deficitom¹²⁰. PD- MCI povezuje se sa starošću i kasnijoj pojavi bolesti, težinom kliničkih znakova sa posturalnom nestabilnošću i poremećajima hoda, nižim obrazovanjem, kao i prisustvom PD-MCI¹⁵⁷. Veći rizik za progresiju u PDD predstavljaju neamnestički sdPD- MCI, deficit egzekutivna disfunkcija, naročito verbalne fluentnosti, oštećenje pamćenja i poremećaji govornih funkcija, vizuelne halucinacije i depresija¹⁵⁷. Studije novijeg datuma¹⁵⁹ pokazuju da je izolovani disegzekutivni sindrom snažan prediktor progresije u PDD.

PDD može imati tri patohistološka korelata:

1. Demencija povezana sa patologijom LB sa limbičkom i kortikalnom distribucijom,
2. Demencija kojom dominira patologija AB,
3. Udružena patologija LB i AB.

Novija istraživanja ipak pokazuju da je alfa- sinkukleinska patologija vodeća patološka karakteristika PDD, te da patologija AB iako često koegzistira, retko dominira patohistološkim nalazom¹⁵⁷.

Početak PDD je postepen. Tokom četvorodišnjeg praćenja^{45, 160} beleži se kognitivni pad skora MMSE od 1 bod godišnje kod nedementnih obolelih od PB, i 2,3 kod dementnih. Ovakav trend progresije bolesti sličan je kao kod obolelih od AB. Klinička slika je heterogena, shodno varijabilnim patohistološkim korelatima. Najčešće zahvaćeni kognitivni aspekti su pažnja, pamćenje, vidno- prostorne funkcije i egzekutivne funkcije¹⁵⁷. Ovakva klinička slika svrstava PDD u „*supkortikalne*“ demencije, za razliku od PB koja je „*kortikalna*“ demencija sa dominantnim deficitom pamćenja.

Neuropsihijatrijski simptomi su pratioci PDD, ali imaju malu dijagnostičku i diferencijalno dijagnostičku vrednost. Halucinacije se javljaju kod 40-60% obolelih od PDD, ali su manje učestalosti i blaže su nego što je slučaju u DLT¹⁵⁷. Pojava halucinacija kod nedementnih obolelih predstavlja snažan faktor rizika za razvoj PDD.

1.4.3. Bihevioralni poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Bihevioralni simptomi PB, kao što su depresija, apatija, anksioznost i halucinacije javljaju se u različitim stadijumima bolesti. Tokom progresije bolesti ovi simptomi postaju sve izraženiji i značajno doprinose motoričkoj, kognitivnoj, funkcionalnoj i socijalnoj onesposobljenosti obolelih, da bi konačno imali presudan uticaj na kvalitet života¹⁶¹.

1.4.3.1. Depresija u Parkinsonovoj bolesti

Epidemiologija depresije u Parkinsonovoj bolesti

Depresija u PB može da se javi u bilo kojem stadijumu bolesti, kao izolovana ili udružena sa drugim psihijatrijskim poremećajima. Depresivni simptomi često prethode motornim simptomima PB¹⁶². Premorbidno depresija se javlja dva puta češće u poređenju sa ostalom populacijom¹⁶³.

Prevalencija depresije u PB se kreće od 4% do 90%, u proseku 40%⁴¹⁻⁴⁴. Depresija je češća u PB sa klinički dominantnim poremećajima hoda i posturalnim poremećajima, u odnosu na obolele sa dominantnim tremorom^{45, 164, 165}. Progresija depresije ne prati linearno progresiju motorne onesposobljenosti u PB^{162, 166}, iako su simptomi izraženiji u težim stadijumima PB. Depresivni poremećaji predstavlja vodeću determinantu kvaliteta života¹⁶⁷, jer presudno utiče na funkcionalnost obolelog, ali i kvalitet života negovatelja^{142, 168, 169}. Burn i saradnici nalaze da oko dve trećine svih obolelih od PB kod kojih je dijagnostikovana depresija nisu uopšte lečeni od depresije¹⁷⁰, dok jedna trećina nije adekvatno lečena⁴².

Patogeneza depresije u Parkinsonovoj bolesti

Patogeneza depresije u PB i nije u potpunosti rasvetljena. Fenotipska ekspresija depresije verovatno je rezultat udruženog uticaja bioloških, neurohemijskih i socijalnih faktora¹⁷¹.

Neuroanatomske i patohistološke studije pokazuju da u PB dolazi do rane degeneracije struktura moždanog stabla: lokusa ceruleusa, VTA i dorzalnih jedara raphe mesencephali¹⁵. Posledično ovome u PB postoji poremećaj funkcije ne samo dopaminergičkih, već i serotoninergičkih i noradrenergičkih projekcija u bazalne ganglije i korteks, kao i oštećenja funkcije orbitofrontalnog kruga¹⁷². Novija istraživanja pokazuju da je kod depresivnih pacijenata sa PB prisutna degeneracija limbičke kore i medijalnog talamusa⁵⁶. Depresijaje često je udružena sa kognitivnim oštećenjem kod obolelih od PB. Takođe, ona predstavlja snažan prediktor poremećaja hoda u starosti¹⁷³. Depresija u PB može biti i „reaktivna“, kao rezultat saznanja o prirodi svoje bolesti i budućoj onesposobljenosti. Postoji značajno veća zastupljenost depresije kod obolelih od PB u odnosu na obolele od drugih hroničnih bolesti sa sličnom stepenom fizičke onesposobljenosti¹⁷⁴.

Faktori rizika za pojavu depresije u PB su nespecifični i podrazumevaju ženski pol, starost, porodičnu istoriju i somatski komorbiditet¹⁷⁵. Među faktorima specifičnim za PB navode se raniji početak bolesti, veći stepen onesposobljenosti, fluktuacije terapijskog odgovora na levodopu, veće doze levodope, pozitivna porodična anamneza u pravcu PB. Zapaženo je da su depresivni simptomi učestaliji kod PB sa desnostranom prezentacijom, verovatno kao posledica afekcije leve dominantne hemisfere^{175, 176}.

Klinička slika depresije u Parkinsonovoj bolesti

Do sada nije ustanovljen karakterističan profil depresije u PB, iako se neki simptomi kao što su anksioznost, disforija i iritabilnost znatno češće javljaju kod depresivnih obolelih. Sa druge strane, samooptuživanje i osećanje krivice, iako klasični simptomi depresije, ređe se javljaju^{13, 177, 178}. Suicidalna ideacija javlja se tokom bolesti kod skoro četvrtine obolelih u studiji beogradskih autora¹⁷⁹.

Pojedini simptomi PB i znakovi depresije se preklapaju, što predstavlja otežavajuću okolnost u prepoznavanju depresije. Smanjenje energije i umor, psihomotorna retardacija, hipomimija, promene apetita i poremećaji spavanja često ne mogu da se diferenciraju kao simptomi PB ili depresije. Drugi komorbiditeti, poput kognitivnog oštećenja i komplikacija terapije, takođe značajno utiču na pojavu i težinu depresivnih simptoma.

Dijagnoza depresije postavlja se na osnovu kriterijuma koji su definisani u „Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, deseta revizija“ (MKB-10) i američkoj „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*“ (DSM- IV)¹⁸⁰.

DSM-IV je razvijena od strane Američkog psihijatrijskog udruženja (*American Psychiatric Association- APA*), i u upotrebi je od 1994. godine. Ovi kriterijumi najčešće su korišćeni u istraživanjima PB za postavljanje dijagnoze depresije. Ukoliko kod pacijenta postoji svakodnevno depresivno raspoloženje ili gubitak interesovanja i anhedoniju prethodne dve nedelje, i uz to utvrdi postojanje 5 od 9 simptoma koji takođe predstavljaju promenu u

odnosu na pre dve nedelje, postavlja se dijagnoza velike depresivne epizode. Kod male depresivne epizode uz depresivno raspoloženje i anhedoniju postoji više od 2 ali manje od 5 simptoma. Subsindromalna depresija podrazumeva postojanje simptoma, ali u nedovoljnoj meri da ispunji kriterijume za blagu ili tešku depresiju. Distimija se definiše kao hronično depresivno raspoloženje, ali nedovoljnog intenziteta i trajanja simptoma za postavljanje dijagnoze velike ili male depresije.

Depresija pogoršava stepen kognitivne disfunkcionalnosti obolelih od PB. Velika depresivna epizoda predstavlja faktor rizika za razvoj amnestičkog poremećaja, a težina depresije korelira sa težinom kognitivnog oštećenja. Grupa beogradskih autora ispitala je 80 obolelih od PB, od kojih su 16 imali dijagnostikovanu veliku depresivnu epizodu, 10 distimiju, dok 54 nisu imali kliničke znake depresije. Pokazano je da oboleli sa velikom depresijom, pored slabijih postignuća u domenima egzekutivnih i vidno- prostornih funkcija, imaju i značajno oštećenje vizuelnog epizodičkog pamćenja, radne memorije i jezika¹⁸¹.

Skale za procenu depresije u Parkinsonovoj bolesti

„Zlatni standard” za postavljanje dijagnoze depresije je strukturisani psihijatrijski intervju, a skale depresije koriste se za procenu težine depresije i efekata lečenja. Nedostaci skala su vremenska nedeterminisanost, što je PB značajno s obzirom na postojanje fluktuacija motornih i nemotornih simptoma koje skale ne uzimaju u obzir. U ranijim istraživanjima koristile su se skale koje nisu razlikovale depresiju kod somatski zdravih i obolelih od neurodegenerativnih bolesti. Zato je predloženo da granični (*Cut-off*) skorovi skala budu viši za procenu depresivnosti kod obolelih neurodegenerativnih bolesti¹⁸². MDS je dao kritički osvrt na skale depresije u PB i preporuke koje skale bi trebalo koristiti u istraživanjima PB¹⁸³.

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAM-D)¹⁸⁴ najšire je prihvaćena skala koja se koristi kao instrument procene težine depresije. Skala ima visoku specifičnost i senzitivnost, kao i visoku negativnu i pozitivnu prediktivnu vrednost u postavljanju dijagnoze depresije prema DSM IV kriterijumima¹⁸⁵. HAM-D je primenljiva i kod osoba sa značajnim kognitivnim oštećenjem¹⁸⁶. Nedostatak skale je visoka zastupljenost somatskih simptoma u upitniku, što umanjuje objektivnost kod obolelih od hroničnih bolesti¹⁸⁷.

HAM-D ima visoku specifičnost i senzitivnost u proceni težine depresije kod obolelih od neurodegenerativnih bolesti¹⁸². Predložene su granične vrednosti od 9/10¹⁸² za blagu depresivnu epizodu u PB, i 11/12 za tešku¹⁸⁸. HAM-D je senzitivna na progresiju depresije u PB i pozitivno korelira drugim skalama depresije, zbog čega je najčešće korišćena skala u kliničkim studijama¹⁶³. Ipak, za ovu skalu potrebna je edukacija i iskustvo evaluatora¹⁸⁹, te se u svakodnevnoj kliničkoj praksi i velikim epidemiološkim studijama u cilju skrininga češće koriste skale samoprocene¹⁸².

Bekova skala depresivnosti (Beck Depression Inventory- BDI)¹⁹⁰ najčešće je korišćena skala samoprocene¹⁹¹. Postoji nekoliko modifikovanih verzija, od kojih je poslednja BDI II prilagođena DSM IV klasifikaciji. Za razliku od HAM-D, više je orijentisana ka psihološkim simptomima depresije, a manje somatskim¹⁹². Ova skala je validna i kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjima¹⁹³.

BDI se koristi u svrhe skrininga¹⁹⁴, težine depresije u PB¹⁹⁵ i praćenje efikasnosti terapije¹⁹⁶. Preporučene su granične vrednosti 8/9 za skrining depresije u PB¹⁸⁸ i 13/14 za veliku depresivnu epizodu¹⁹⁷.

1.4.3.2. Apatija u Parkinsonovoj bolesti

Epidemiologija apatije u Parkinsonovoj bolesti

Apatija je posle depresije najčešći psihijatrijski i bihevioralni poremećaj u PB. Marin je prvi zapazio da se apatija često javlja u neurodegenerativnim bolestima kao što su PB, AD i frontotemporalne demencije¹⁹⁸. On je apatiju definisao kao „manjak motivacije“ koji se javlja izolovani sindrom u PB, ili sindrom udružen sa drugim poremećajima. Neophodno je razlikovati anhedoniju od apatije, koji je sličan i srodan simptom, a definiše se kao nemogućnost da se doživi zadovoljstvo¹⁹⁹. Anhedonija predstavlja jedan od glavnih simptoma depresije, ali i apatije.

Metodološki problem u istraživanju apatije u PB predstavlja preklapanje simptoma apatije i depresije. Prevalencija apatije u PB kreće se između 17 i 70%^{200, 201} u studijama koje porede obolele od PB i zdrave kontrole. U studiji beogradske grupe⁴⁶ u kohorti od 360 obolelih od PB apatija bez depresije registrovana je kod 23% obolelih, kod 4,4% konstatovana je depresija bez apatije, dok je depresija sa simptomima apatije nađena kod 37%.

Patogeneza apatije u Parkinsonovoj bolesti

Patogeneza apatije u PB nije u potpunosti rasvetljena. Verovatno se radi o više procesa koji dovode do sniženja dopaminergičke transmisije i oštećenja prefrontalne kore, što se klinički manifestuje kao apatija²⁰². Apatija u Parkinsonovoj bolesti javlja se kao posledica oštećenja fronto- supkortikalnih krugova. Snižena koncentracija dopamina u supkortikalnim strukturama sive mase ima za posledicu sniženu toničku stimulaciju kore orbitofrontalnog režnja, što dovodi do disfunkcije motivacionih mehanizama¹⁰⁴. Neki autori povezuju olfaktornu disfunkciju, prisutnu kod 80- 90% obolelih od PB, i apatiju zbog preklapanja kortikalne prezentacije olfaktivnih funkcija u limbičkim i paralimbičkim regijama²⁰³. Duboka moždana stimulacija suptalamičkog jedra pogoršava simptome apatije, što ukazuje na moguću ulogu i ovog jedra u genezi apatije²⁰⁴.

Apatija se javlja i reaktivno zbog progresivne bolesti i posledične fizičke onesposobljenosti²⁰⁰.

Klinička slika apatije u Parkinsonovoj bolesti

Apatija se definiše kao „manjak motivacije koji nije uslovljen kognitivnim deficitom, afektivnim poremećajem i poremećajem svesti“¹⁹⁸. Da bi se definisala kao izolovani sindrom, apatija mora biti primarno stanje, što podrazumeva da su isključeni komorbiditeti, prvenstveno depresija i demencija.

Marin je predložio je dijagnostičke kriterijume koji podrazumevaju sniženo ciljno-orijentisano ponašanje, sniženu ciljno- orijentisanu kogniciju i sniženo emocionalno

angažovanje²⁰⁵. Modifikacija ovih kriterijuma od strane Starksteina i Leentjensa²⁰⁶ danas se najčešće koristi.

Apatija u PB i neurodegenerativnim bolestima često se javlja udruženo sa kongitivnim deficitom. U kliničkim istraživanjima apatija se konzistentno povezuje sa oštećenjem egzekutivnih funkcija, fonemske i kategorijalne fluentnosti, i pamćenja²⁰⁰. Apatija, kognitivno propadanje i halucinacije javljaju se češće i ranije u hipokinetskom obliku PB²⁰⁷.

Skale za procenu apatije u Parkinsonovoj bolesti

Simptomi apatije, anhedonije i depresije preklapaju se sa simptomima PB, što značajno otežava dijagnozu apatije. Radna grupa MDS dala je kritički osvrt i preporuke za ispitivanje apatije i anhedonije²⁰⁸. Preporučena je Skala apatije (*Apathy Scale- AS*)²⁰⁹, koja je dizajnirana za ispitivanje apatije u PB. Specifičnost Skale apatije izuzetno je visoka (100%), ali je senzitivnost niska (66%), zbog čega se ona primenjuje za skrining i merenje težine apatije, ali ne i postavljanje dijagnoze. Skala je upotrebljavana i za procenu apatije u „on“ i „off“ periodima tokom terapije levodopom²¹⁰ i nakon duboke moždane stimulacije²¹¹, a koristi se i u ispitivanju obolelih od moždanog udara i AB.

1.4.3.3. Anksioznost u Parkinsonovoj bolesti

Epidemiologija anksioznosti u Parkinsonovoj bolesti

Za razliku od depresivnih poremećaja i apatije koji se javljaju u svim stadijumima bolesti, anksioznost se češće javlja i izraženija je u ranijim stadijumima PB. Prevalencija anksioznih poremećaja kod obolelih od PB u istraživanjima kreće se između 5%²¹² i 70%²¹³, u proseku 25% i 30%⁴⁷⁻⁴⁹. U zavisnosti od postojanja koegzistencije anksioznosti i depresije kod obolelih od PB²¹⁴ predlaže četiri podtipa PB: dominantno anksiozni (22% obolelih), udruženi anksiozni i depresivni (8,6%), dominantno depresivni (9%) i podtip bez ili sa minimalnim znakovima (60%).

Patogeneza anksioznosti u Parkinsonovoj bolesti

Anksioznost se javlja i pre razvoja motornih znakova PB. U velikoj longitudinalnoj studiji na 6800 ispitanika koji su praćeni tokom 40 godina, utvrđeno je da je anksioznost prediktivni faktor za razvoj PB, što nije dokazano i za depresivnost²¹⁵. Sve više je dokaza da anksiozni poremećaji nastaju kao direktna posledica degenerativnih promena u PB, i oštećenja dopaminergičke transmisije²¹⁶. Tako se npr. socijalna fobija u PB povezuje se sa poremećajem transmisije preko D2 receptora²¹⁷. Funkcionalne imidžing studije pokazuju snižen dopaminergički imput u amigdaloidna jedra kod obolelih od PB sa emocionalnim poremećajem²¹⁸.

Anksiozni poremećaji u PB mogu biti i reaktivni usled progresivne motorne onesposobljenosti. Oboleli od PB doživljavaju značajno veći stres u odnosu na zdravu populaciju²¹⁹, što dovodi do socijalne fobije i straha od stigmatizacije.

Klinička slika anksioznosti u Parkinsonovoj bolesti

Klinički se anksioznost manifestuje kao neizvesnost i iščekivanje, strah i zabrinutost. Najčešći anksiozni poremećaji u PB su panični ataci, generalizovani anksiozni poremećaj i socijalna fobija^{47, 49}. Drugi anksiozni poremećaji, poput opsesivno- kompulzivnog i poremećaja kontrole impulsa, nisu češći u odnosu na somatski zdravu populaciju²²⁰.

Značajno je pomenuti da anksioznost značajno pogoršava motorne znake i simptome PB^{221, 222}, povezana je sa poremećajima hoda i diskinezijama^{223, 224} i fluktuacijama odgovora na levodopu^{222, 225}. Anksioznost i depresivnost karakteristični su za nemotorni „off“ period, kada zbog privremenog prestanka dejstva levodope dolazi do pogoršanja nemotornih simptoma PB^{226, 227}. Nemotorni „off“ uglavnom se javlja istovremeno sa motornim „off“, kada iz istog razloga dolazi i do pogoršanja motornih znakova^{227, 228}.

Skale za procenu anksioznosti u Parkinsonovoj bolesti

Radna grupa MDS²²⁹ daje kritički osvrt na skale anksioznosti koje se koriste u PB. Za razliku od skala depresije i apatije, nijedna skala nije ispunila stroge kriterijume grupe eksperata da bi bila u kategoriji „preporučenih“ za istraživanja i kliničku primenu, te se stoga daju „predložene“ skale anksioznosti za upotrebu u PB.

Iako je **Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HAM- A)**²³⁰ u velikoj meri orijentisana ka somatskim simptomima anksioznosti, specifičnost i senzitivnost ove skale su zadovoljavajući, kao i konzistentnost među ispitivačima^{231, 232}. Skala je veoma osetljiva na promenu, i zato je najčešće korišćena skala anksioznosti u kliničkim studijama. Do danas nije urađena validacija HAM- A u PB. Ipak, ova skala je korišćena u više studija koje su se bavile epidemiologijom i simptomatologijom anksioznih poremećaja u PB^{224, 233, 234}.

2. MATERIJAL I METODE

2.1. Problem, predmet i cilj istraživanja

Bezbedan i efikasan hod neophodan je za vođenje kvalitetnog i nezavisnog života. Poremećaji hoda u starosti značajno utiču na kvalitet života, morbiditet i mortalitet^{167, 235-237}. Mogućnost da se izgubi sposobnost hoda predstavlja vodeći predmet zabrinutosti obolelog u trenutku postavljanja dijagnoze neurološke bolesti kao što su moždani udar, PB i druge neurodegenerativne bolesti⁹⁰. S obzirom da je samostalan hod jedna od vodećih determinanti kvaliteta života obolelih od PB²³⁸, ne čudi što se od strane bolesnika i njegovog okruženja ulažu najveći naponi upravo u osposobljavanje obolelog za kretanje. Imajući ovo u vidu, pažnja stručne i naučne javnosti sve više se usmerava ka istraživanju kontrole posturalnosti, patofiziologiji hoda, kliničkim implikacijama i terapijskim opcijama.

Kretanje i održavanje ravnoteže zahtevaju angažovanje znatnih kapaciteta centralnog i perifernog nervnog sistema^{61, 62, 84, 89}. Hod se danas više ne posmatra kao motorni zadatak koji je zasnovan na nizu automatskih radnji i refleksnih mehanizama, već kao kompleksan senzomotorni obrazac ponašanja u čijem izvođenju značajnu ulogu imaju kognitivno funkcionisanje i bihejvioralni aspekti^{82, 83}. Zato ne čudi što čak i diskretni poremećaji funkcije CNS dovode do poremećaja hoda i posturalnosti kod obolelih od PB. Sa druge strane, poremećaji hoda i posturalnosti mogu godinama da prethode kliničkom ispoljavanju PB^{239, 240}.

Karakteristično, hod u PB je hipokinetičan, usporenim koracima koji mogu biti i nejednake dužine. Ovakav hod je praćen i promenama posturalnosti, tako da je trup flektiran na stranu na kojem su motorni znaci izraženiji. Kasnije, kako bolest napreduje, dolazi do oštećenja posturalnih refleksa što dodatno rezultuje povećanom nestabilnošću i učestalijim padovima. Hod je sve više otežan, javljaju se festinacije hoda i FOG.

Pored prethodno opisanih poremećaja motorike, u PB postoji i niz nemotornih simptoma i znakova, koji mogu da se jave čak i pre pojave motornih znakova. Oni značajno utiču na tok bolesti umanjujući funkcionalnost obolelog i kvalitet života²³⁶. Istraživanja novijeg datuma pokazuju da su oštećenja kognitivnih funkcija, pre svega egzekutivnih, povezana sa poremećajima hoda kod obolelih od PB. Postoje čvrsti dokazi da i bihejvioralni simptomikoji se često javljaju u PB, kao što su depresija, apatija i anksioznost, takođe utiču na karakteristike hoda. U odmaklim stadijumima bolesti nemotorni simptomi postaju sve teži, a efekti na hod izraženiji.

Predmet ovog istraživanja bio je ispitivanje povezanosti težine motornih znakova, kao i kognitivnih i bihejvioralnih funkcija sa parametrima hoda obolelih u različitim stadijumima PB.

U okviru ovog istraživanja postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Utvrditi povezanost kliničkih parametara bolesti sa karakteristikama hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti,
2. Utvrditi povezanost postignuća na testovima za procenu kognitivnih funkcija sa karakteristikama hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti,
3. Utvrditi povezanost depresivnosti, apatije i anksioznosti sa karakteristikama hoda obolelih od Parkinsonove bolesti,
4. Utvrditi povezanost nalaza transkranijalnog parenhimskog ultrazvuka mozga sa karakteristikama hoda obolelih od Parkinsonove bolesti.

Shodno navedenim ciljevima, razmotriće se:

- prikaz kliničkih pokazatelja stadijuma i težine znakova Parkinsonove bolesti, i njihova povezanost sa karakteristikama hoda,
- povezanost skorova dobijenih primenom testova za procenu kognitivnih funkcija sa karakteristikama hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti,
- povezanost skorova dobijenih primenom skala za procenu depresije, anksioznosti i apatije sa karakteristikama hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti,
- povezanost nalaza hiperehogenosti *substantia nigra* i karakteristika hoda kod obolelih od Parkinsonove bolesti.

2.2. Uzorak istraživanja

Studija je bila eksperimentalna, i obuhvatila je dve grupe:

1. Grupa obolelih od PB (eksperimentalna grupa),
2. Kontrolna grupa zdravih.

Pre preduzimanja bilo koje procedure u istraživanju, ispitanici su potpisivali tekst „Informisanog pristanka“. U studiju nisu uključivani bolesnici sa oštećenjem vida, sluha, kao i bolesnici koji imaju afaziju, delirantna stanja, ili psihijatrijske bolesti koje bi, prema proceni istraživača, mogle da utiču na postignućima na kognitivnim testovima i analizi hoda. Ispitanici koji tokom istraživanja iz bilo kojeg razloga nisu mogli da obave predviđene procedure nisu razmatrani u konačnoj obradi podataka. Iz konačne analize izuzeti su i ispitanici koji su imali Mini- mental skor (MMSE) 24 i niži.

Istraživanje je vršeno u Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Vojvodine, Novi Sad, i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, u periodu od aprila 2010. do aprila 2014. godine. Uključivani su ambulantni i hospitalni bolesnici. Kontrolnu grupu zdravih sačinjavali su dobrovoljci Kluba penzionera, kao i drugi pojedinci iz privatnog i profesionalnog okruženja pacijenata i istraživača.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom o etičkim principima koja uključuju ljudske subjekte. Etička komisija Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad odobrila je izvođenje istraživanja.

2.2.1. Grupa obolelih od Parkinsonove bolesti (eksperimentalna grupa)

Analiziran je uzorak od 60 obolelih od PB kod kojih je dijagnoza postavljena prema UKPD Brain Bank kriterijumima³. Pre uključenja u ispitivanje bilo je neophodno da ispitanici ispune sledeće kriterijume:

1. Dijagnoza PB prema UKPD Brain Bank kriterijumima,
2. Nepostojanje druge neurološke bolesti ili bolesti lokomotornog aparata koja bi prema proceni istraživača značajno uticali na hod i pokretljivost,
3. Mogućnost da se razume tekst „Informisanog pristanka”, i potpiše samovoljan pristanak na procedure koje se preduzimaju u ispitivanju.

Grupu obolelih činilo je 22 žene i 38 muškaraca starosti od 47 do 79 godina života, obrazovnog nivoa od 6 do 20 godina edukacije. Uzorak je stratifikovan prema težini znakova PB i postojanju poremećaja ravnoteže, čime se dobijaju tri podgrupe od po 20 ispitanika:

1. Jednostrana (unilateralna) prezentacija znakova PB bez aksijalne zahvaćenosti, H&Y 1 bolesnici,
2. Jednostrana prezentacija sa aksijalnom zahvaćenošću ili obostrana (bilateralna) prezentacija bez poremećaja ravnoteže, obuhvata H&Y 2 bolesnike,
3. Prisutan poremećaj ravnoteže, bolesnici sa H&Y 3 i više.

Po starosti i godinama edukacije ove tri podgrupe nisu se razlikovale međusobno, niti u poređenju sa grupom zdravih.

2.2.2. Kontrolna grupa zdravih ispitanika

Analiziran je uzorak od 35 zdravih dobrovoljaca koji su ispunjavali sledeće kriterijume:

1. Nepostojanje neurološke bolesti ili bolesti lokomotornog aparata ili druge bolesti koja bi prema proceni istraživača značajno uticala na hod i pokretljivost,
2. Mogućnost da se razume tekst „Informisanog pristanka”, i potpiše samovoljan pristanak na procedure koje se preduzimaju u ispitivanju.

Grupu zdravih činilo je 19 žena i 16 muškaraca starosti između 48 i 80 godina života, obrazovnog nivoa od 7 do 19 godina edukacije.

2.3. Eksperimentalni postupak

Kod obe grupe ispitanika načinjen je neurološki pregled. Kod ispitanika obolelih od PB u sklopu kliničke procene težine urađena UPDRS skala i procena stadijuma bolesti prema H&Y skali. Kod ispitanika obe grupe urađena je baterija neuropsiholoških testova koja obuhvata procenu globalne kognicije i egzekutivnih funkcija, kao i skala za procenu depresije, apatije i anksioznosti. Snimanje karakteristika hoda urađeno je na GAITRite sistemu, mernoj traci sa senzorima pritiska otisaka stopala, uz primenu dodatnog kognitivnog, motornog i kombinovanog zadatka.

Sve korišćene skale i testovi biće detaljno opisane u poglavlju Materijal i metode, a u celosti su prikazane u Prilogu 1.

2.3.1. Klinička procena Parkinsonove bolesti

Za procenu težine bolesti korišćena je kompozitna Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti⁵⁸ (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale- UPDRS*), koja se uobičajeno koristi za procenu težine. H&Y skala¹⁰, prema kojoj se određuje stadijum bolesti, inkorporirana je u UPDRS.

2.3.1.1. Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS)

Za kvantifikovanje znakova i simptoma PB, kako bi se pratila progresija bolesti ili efekata terapije, koristi se Unifikovana skala za procenu PB. Skala je kompozitna i sastoji se od šest delova. Svaka stavka koja se odnosi na znak ili simptom ocenjuje se na skali od 0 do 4 (0 za normalno, 4 teško oštećeno). Prvi deo odnosi se od četiri pitanja na procene kognitivnih simptoma, raspoloženje, motivacije i prisustvo/ odsustvo poremećaja mišljenja. Drugi deo sadrži 13 stavki koje se odnose na obavljanje aktivnosti dnevnog života kao što su govor, salivacija, gutanje, rukopis, korišćenje pribora za jelo, oblačenje, higijena, okretanje i nameštanje posteljine, padovi, motorni blokovi, hod, tremor i senzorne smetnje. Treći deo odnosi se na motorne znake PB i sadrži 14 stavki kojima se procenjuje govor, izražajnost lica i govor, te posebno za svaki ekstremitet tremor, bradikinezija, težina bolesti, ustajanje iz stolice, posturalnost, položaj tela i hod. Četvrti deo evaluira komplikacije bolesti i neželjena dejstva lekova u smislu postojanja, dužine trajanja i težine diskinezija i motornih fluktuacija, pojave anoreksije, poremećaja spavanja i ortostatske hipotenzije. Peti deo je H&Y skala, dok je šesti deo procena samostalnosti, odnosno zavisnosti od tuđe pomoći u obavljanju aktivnosti dnevnog života.

2.3.1.2. Hen i Jarova skala (H&Y)

PB je sporo progresivna, tako da je za očekivati da pacijent kojem se jednom postavi dijagnoza ima pogoršanje motornih i nemotornih znakova i simptoma tokom narednih godina. Tok bolesti podleže izvesnim pravilnostima, i napreduje prolazeći kroz kroz pet stadijuma. Ovi stadijumi definisani su H&Y skalom nastalom na osnovu kliničkih zapažanja u eri pre korišćenja levodope. Danas je H&Y najčešće korišćena skala za procenu težine bolesti (prikazana i u Tabeli 1). PB karakteristično počinje asimetrično, zahvatajući prvo jednu stranu tela (H&Y 1) na kojoj su potom do kraja života znaci izraženiji. Kasnije dolazi do aksijalne

zahvaćenosti i progresije i na drugu stranu tela (H&Y 1,5 i 2), a tek u srednjim stadijumima zahvaćeni su i posturalni refleksi (H&Y 2,5) zbog čega se javlja posturalna nestabilnost (H&Y 3). U daljem toku bolesti kretanje je sve teže zbog motornog deficita i poremećaja posturalnosti (H&Y 4), a na posletku pacijenti su vezani za kolica ili postelju, teško fizički onespособljeni (H&Y 5).

2.3.2. Skale za procenu depresije, apatije i anksioznosti

Za procenu težine simptoma depresije upotrebljena je Hamiltonova skala depresije (*Hamilton Depression Rating Scale- HAM- D*)¹⁸⁴ i Bekova skala depresivnosti (*Beck's Depression Inventory II- BDI II*)¹⁹⁰. U proceni simptoma apatije upotrebljena je Skala apatije (*Apathy Scale- AS*)²⁰⁹. Za procenu anksioznosti korišćena je Hamiltonova skala anksioznosti (*Hamilton Anxiety Rating Scale- HAM- A*)²³⁰.

2.3.2.1. Hamiltonova skala za procenu depresije (HAM- D)

Skalom su obuhvaćeni sledeći aspekti depresije: depresivno raspoloženje, osećanje krivice, suicidnost, rana nesanica, noćno buđenje, pozna nesanica, rad i aktivnost, usporavanje, agitiranost, psihička i somatska anksioznost, gastrointestinalni i opšti somatski simptomi, centralni simptomi, hipohondrija, gubitak u težini, uvid u depresivnost. Kod svakog pitanja postoji mogućnost gradiranja stepena težine. Poslednja četiri pitanja odnose se na tip depresivnog poremećaja (dnevna kolebanja, depersonalizacija i derealizacija, paranoidnost, opsesivni i kompulzivni poremećaj) i njihov skor se ne ubraja u konačni. Zanimajući ova pitanja, ostaje ukupno 17 pitanja koja se odnose na depresiju. Kao meru procene depresivnosti uzimali smo ukupan skor dobijen na HAM- D.

2.3.2.2. Bekova skala depresivnosti II (BDI II)

Bekova skala publikovana je 1961. godine, i do sada je imala više revizija. Poslednji put skala je revidirana 1996. godine kada je značajno primenjena kako bi se prilagodila DSM IV kriterijumima. BDI II je skala samoprocene koja se sastoji od 21 pitanja na koje ispitanik odgovara na modifikovanoj Likertovoj skali od 0 do 3, gradirani u zavisnosti od intenziteta prisustva obeležja, pri čemu je 0 odsustvo, a 3 majizraženije prisustvo. Pitanja se odnose na simptome depresije, i imaju vremensku odrednicu da traju „dve nedelje uključujući i danas“, što je minimum trajanja za postavljanje dijagnoze velike depresivne epizode.

2.3.2.3. Skala apatije (AS)

Skala apatije dizajnirana je specifično za procenu simptoma apatije kod obolelih od PB. Skala se sastoji od 14 pitanja koje ispitivač postavlja pacijentu. Pitanja se odnose na stanje u poslednje 4 nedelje, a pacijent bira između 4 odgovora na Likertovoj skali: „bez“, „minimalno“, „umereno“ i „mnogo“. Na prvih 8 pitanja odgovor „bez“ odgovara najtežim simptomima apatije (odsustvo interesovanja, zabrinutosti za svoje stanje, pridavanje pažnje stvarima, motivacija, planovi za budućnost i energija), dok na pitanjima 9-14 „mnogo“ odgovara izraženijim simptomima (inicijativa, zainteresovanost, ravnodušnost, započinjanje rada, raspoloženje i osećaj apatičnosti). Skala se koristi za skining apatije i procenu težine. Kao granična vrednost za postojanje apatije uzima se skor od 14 bodova.

2.3.2.4. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HAM- A)

HAM- A je prvobitno dizajnirana za procenu težine anksioznosti u „neurotičnim anksioznim stanjima“²³⁰. Postoji više verzija od kojih se najčešće koristi skala sa 14 stavki, od kojih je 13 pitanja i jedna opservacija ispitivača o ponašanju ispitanika tokom intervjua. Svaki odgovor boduje se na petostepenoj Likertovoj skali od 0 do 4, pri čemu veći skor predstavlja izraženiju anksioznost. Pitanja su najvećim delom usmerena na somatske i autonomne simptome i znake anksioznosti, ali se osvrće i na kognitivni i emocionalni status, te na taj način skoruje najčešće simptome generalizovanog anksioznog poremećaja prema DSM IV.

2.3.3. Testovi procene kognitivnih funkcija

Za procenu kognicije korišćeni su globalni testovi kognicije i testovi za procenu egzekutivnih funkcija. Za procenu globalne kognicije korišćena je Revidirana Adenbrukova skala (*Addenbrooke's Cognitive Examination- Revised- ACE-R*)²⁴¹. Zasebno su analizirani i subskorovi, među kojima je i test verbalne fluentnosti (fonemske i kategorijalne), koja je od naročitog značaja u ispitivanju egzekutivnih funkcija. Za potrebe našeg istraživanja zasebno su posmatrane fonemska i kategorijalna fluentnost. ACE- R u sebi ima inkorporiran Minimalni test (*Mini Mental Status Examination- MMSE*)²⁴². Od specifičnih testova egzekutivnih funkcija u istraživanju upotrebljeni su Baterija za procenu frontalnih funkcija (*Frontal Assessment Battery- FAB*)²⁴³ i Egzekutivni intervju (*Executive interview- EXIT- 25*)²⁴⁴. Svi testovi egzekutivnih funkcija takođe su dati u Prilogu 1.

2.3.3.1. Revidirana Adenbrukova kognitivna skala (ACE- R)

Skala je široko prihvaćena kao globalna skala kognicije s obzirom na visoku specifičnost i senzitivnost. ACE-R obuhvata MMSE (orijentacija u vremenu i prostoru, neposredno ponavljanje i odloženo prisećanje tri reči, sa umetnutom distrakcijom serijskog oduzimanja, izvršavanje trostrukog verbalnog naloga, ponavljanje fraze, čitanje napisanog naloga i njegovo izvršavanje, pisanje rečenice i precrtavanje slike ukrštenih petouglova) i test crtanja sata. U okviru ACE- R rade se i testovi verbalne fluentnosti, kao i zadaci koji se odnose na prisećanje, jezičke funkcije i vidno- prostorne funkcije. Procenjuje se postignuće u 5 subskorova: pažnja i orijentacija (vremenska i prostorna orijentacija, upamćivanje tri reči, serijsko oduzimanje 100-7, maksimalni skor 18 bodova), kratkoročno i dugoročno pamćenje i rekognicija (prisećanje tri reči, pamćenje imena, prezimena i adrese, maksimalni skor 26 bodova), verbalna fluentnost (fonemska i kategorijalna, maksimalni skor 12 bodova), jezik (maksimalni skor 26 bodova) i vidno- prostorne funkcije (precrtavanje, crtanje sata i percepcija, maksimalni skor 16 bodova). Ukupni maksimalni skor za ACE- R je 100 bodova.

2.3.3.2. Mini Mental Test (MMSE)

Ovaj test najšire je korišćen skrining test za procenu težine demencije. Test daje mogućnost procene orijentacije u vremenu i prostoru, neposrednog ponavljanja i odloženog prisećanja tri reči, sa umetnutom distrakcijom serijskog oduzimanja, izvršavanja trostrukog verbalnog naloga, ponavljanja fraze teške za izgovor, čitanja napisanog naloga i njegovo izvršavanje, pisanje rečenice i precrtavanje slike ukrštenih petouglova. Skor manji od 24

predstavlja isključujući kriteriju za učešće u ovom istraživanju. MMSE je inkorporiran u ACE- R.

2.3.3.3. Baterija za procenu frontalnih funkcija (FAB)

Skala predstavlja kratki test za brzu procenu egzekutivnih funkcija. Sastoji se od šest stavki koje se odnose na domene EF koji su najčešće oštećeni kod poremećaja funkcije frontalnog režnja. Zadaci se odnose na konceptualizaciju, mentalnu fleksibilnost (fonemska fluentnost), motorno planiranje (Lurijina serija), inhibicija (*go-no-go* paradigma), konfliktne instrukcije i autonomno ponašanje (ispitivač blago stavlja šake na ispružene šake ispitanika i daje instrukciju da ispitanik ne uhvati šake ispitivača). Svaki zadatak nosi maksimalno 3 boda ukoliko se sve stavke izvedu pravilno prema instrukcijama ispitivača.

2.3.3.4. Egzekutivni intervju (EXIT- 25)

Ovaj test obuhvata 25 stavki koje se odnose na egzekutivne funkcije. Koristi se za skrining egzekutivnih funkcija kod ispitanika sa blagim kognitivnim poremećajem. Test je složen, tako da zahteva obučenost i iskustvo ispitivača. Zadaci se predočavaju ispitaniku u brzom nizu jedan za drugim uz minimalne instrukcije, čime se postiže maksimalni automatizam u radnjama, sa ciljem da se skрати vreme potrebno za razmišljanje. Na taj način se otkriva sklonost ka perseveracijama i pogrešnim odgovorima. Skor se kreće od 0 do 50, s tim što veći skor označava teže oštećenje egzekutivnih funkcija.

2.3.4. GAITRite sistem za registrovanje parametara hoda

GAITRite sistem (The GAITRite Electronic Walkway, CIR Systems Inc., Sparta, NJ, USA) je automatizovani uređaj, čiju najvažniju komponentu čini merna traka sa senzorima osetljivim na pritisak. GAITRite se koristi za merenje i analizu vremenskih i prostornih parametara hoda. Sastoji se od elektronske podne prostirke povezane sa računarom, uz pomoć adekvatnog programa za registraciju i obradu parametara hoda.

Standardna GAITRite merna traka koja je korišćena u istraživanju sastoji se od senzorskih ploča ukupne dužine 5,5m. Na celoj površini prostirke nalazi se ukupno 16128 senzora. Merna traka je portabilna, i može da se koristi na svakoj ravnoj površini. Traka ne zahteva aplikaciju dodatnih senzora, niti aplikaciju bilo kakvih drugih uređaja na ispitaniku.

Kako ispitanik hoda duž prostirke, traka kontinuirano prati aktivaciju senzora i identifikuje objekat koji ostvaruje pritisak na senzore. Prostorni parametri definišu brojem aktiviranih senzora i razmakom između senzora, a vremenski razlikom uvremenu aktivacije i deaktivacije. Merna traka je povezana sa računarom koji poseduje softver sa algoritmima za automatizovanu analizu hoda. Ovi algoritmi su u mogućnosti da izoluju objekte koji ostvaruju kontakt sa prostirkom i identifikuju ih kao otiske stopala. Dobijeni podaci se predstavljaju na monitoru računara kao otisak stopala. Izračunavaju se vremenski i prostorni parametri hoda, koji se potom prikazuju u obliku tabele. Podaci o svakom ispitaniku pohranjuju se pojedinačno za svakog pacijenta u jedinstvenu bazu podataka, i time se omogućava da se

podaci prikažu i obrade nakon snimanja. Merna traka takođe može da registruje i intenzitet pritiska stopala na senzore tokom hoda.

2.3.5. Analiza hoda

Softver automatizovano grupiše aktivirane senzore i time formira sliku otiska stopala. Kada je slika formirana, ona pokazuje otiske pete, sredine stopala i palca. Pored geometrije otiska stopala, GAITRite određuje prostorne odnose i vremenski sled aktivacije senzora u dvodimenzionalnom odnosu.

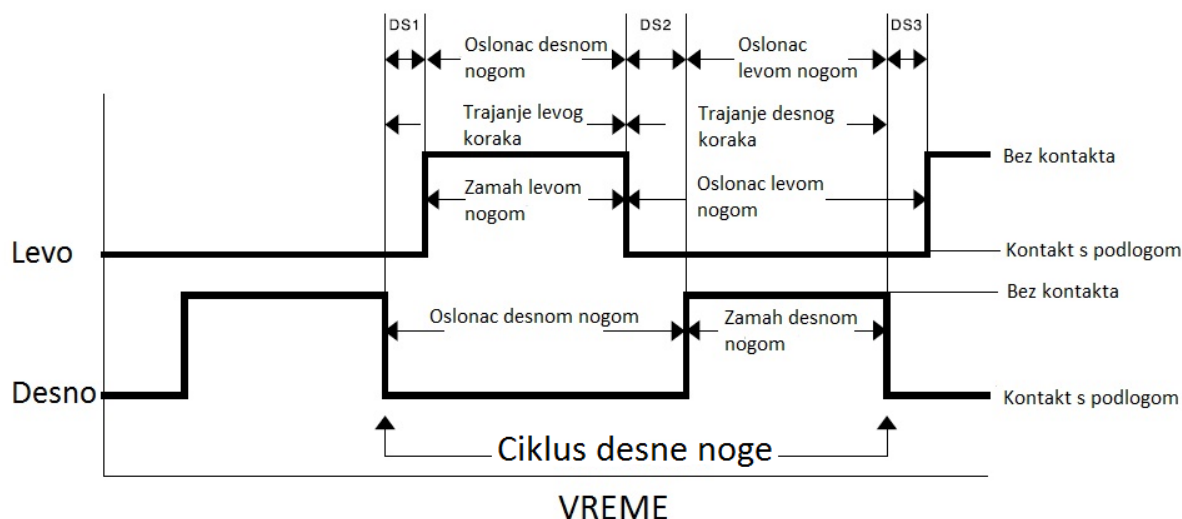
Karakteristike hoda ispitivali smo pri hodu bez zadatka i bilo kakvog uputstva ispitaniku, sem da hoda svojim uobičajenim ritmom kako to uvek i čini (*Single Task*- hod bez zadatka), i u uslovima dvostrukog zadatka (*Dual Task*- DT). Koristili smo tri modaliteta dvostrukog zadatka:

- zadatak kada ispitanik tokom hoda serijski oduzima „manje 7” (100-7, pa 93-7, itd...),
- motorni zadatak kada hoda i nosi čašu punu vode pazeći da je ne prospe,
- kombinovani zadatak kada i oduzima “manje 7” i nosi čašu punu vode.

Svaki zadatak podrazumeva po tri prelaska duž GAITRite prostirke u oba smera, odnosno šest prolazaka za sve modalitete DT. Ispitanik pređe oko 8 m u jednom prolasku, što je oko 50m tokom snimanja svakog zadatka, a ukupno oko 200m, uzevši u obzir sva četiri zadatka.

Tokom prolazaka po traci registruju se vremenski i prostorni parametri hoda. Softver izračunava srednje vrednosti parametara za svih šest prolazaka u jednom zadatku. U našem istraživanju analizirali smo sedeće parametre (Slika 4):

- Vremenski parametri:
 - Dužina trajanja ciklusa hoda odn. dvokoraka (Cycle Time- CT),
 - Trajanje faze zamaha (Swing Time- ST),
 - Dužina trajanja faze dvostrukog oslonca (Double Support Time- DS).
- Prostorni parametri:
 - Dužina ciklusa hoda odn. dvokoraka (Stride Length- SL).



Slika 4. Vremenski i prostorni parametri hoda i njihovi međusobni odnosi.

U analizi parametara hoda analizirani su i koeficijenti varijacije (CV) navedenih vremenskih i prostornih parametara. CV se predstavlja kao:

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100,$$

gde je SD standardna devijacija, a X srednja vrednost.

Složenim matematičkim proračunima određuje se geometrija otiska stopala na osnovu kojeg softver koji je inkorporiran u GAITRite sistem određuje prostorne odnose i vremenski sled aktivacije senzora u dvodimenzionalnom odnosu.

Parametri hoda se mere posebno za levu, a posebno za desnu nogu. Prostorni parametri se izražavaju u centimetrima (cm), a vremenski u sekundama (s). Softver takođe izračunava srednje vrednosti i koeficijente varijacije, a rezultati se konačno predstavljaju u tabeli (Slika 5), koji se potom mogu statistički analizirati i porediti.

PARAMETER DESCRIPTION	Total/Left	Right	Total/Left	Right	Total/Left	Right	Total/Left	Right
Step Count	42		48		46		48	
Distance	2716,29		2907,96		2728,06		2803,18	
Ambulation Time	22,8		26,79		26,08		27,39	
Velocity	119,1		108,5		104,6		102,3	
Normalized Velocity	110,5		107,5		105,8		105,1	
Cadence	1,29		1,18		1,14		1,11	
Step Time Differential	0,022		0,024		0,008		0,015	
Step Length Differential	0,85		0,354		0,75		1,841	
Cycle Time Differential	0,002		0,008		0,002		0,007	
Functional Amb. Profile	100		97		96		95	
Leg Length(cm)	92	92	92	92	92	92	92	92
Step Time(sec)	0,531	0,553	0,546	0,57	0,563	0,571	0,563	0,578
Step Length(cm)	64,208	65,058	60,406	60,76	58,931	59,681	57,479	59,32
Step Extremity(ratio)	0,7	0,71	0,66	0,66	0,64	0,65	0,62	0,64
Cycle Time(sec)	1,082	1,084	1,116	1,108	1,131	1,133	1,141	1,134
Stride Length(cm)	129,152	129,111	121,24	120,861	118,938	118,729	116,838	116,696
HH Base Support(cm)	12,615	12,376	13,348	12,882	12,89	12,923	12,999	12,84
Swing Time(sec)	0,387	0,404	0,387	0,405	0,396	0,405	0,393	0,398
Stance Time(sec)	0,695	0,679	0,729	0,703	0,735	0,728	0,748	0,736
Single Supp. Time(sec)	0,404	0,387	0,405	0,387	0,405	0,396	0,398	0,393
Double Supp. Time(sec)	0,305	0,292	0,321	0,322	0,336	0,332	0,347	0,344
Swing % of Cycle	35,8	37,3	34,7	36,6	35	35,7	34,4	35,1
Stance % of Cycle	64,2	62,6	65,3	63,4	65	64,3	65,6	64,9
Single Supp % Cycle	37,3	35,7	36,3	34,9	35,8	35	34,9	34,7
Double Supp % Cycle	28,2	26,9	28,8	29,1	29,7	29,3	30,4	30,3
Toe In / Out	5,9	12,6	5,6	12,7	7,5	14,9	7,2	13,5
HeelOffOn Time	0,042	0,038	0,03	0,03	0,016	0,018	0,026	0,004
HeelOffOn Perc	3,9	3,5	2,7	2,7	1,4	1,6	2,3	0,4
Double Supp Load Time	0,143	0,143	0,159	0,159	0,165	0,165	0,17	0,17
Double Supp Load %GC	13,8	13,2	14,4	14,4	14,9	14,6	15,4	15
Double Supp Unload Time	0,156	0,148	0,16	0,163	0,168	0,166	0,171	0,174
Double Supp Unload %GC	14,4	13,7	14,3	14,7	14,9	14,7	15	15,3
Stride Velocity	119,422	119,17	108,705	109,102	105,243	104,81	102,433	102,984
Step Len Std Dev	0,945	1,318	1,473	1,561	1,452	1,284	1,115	1,812
Step Time Std Dev	0,014	0,013	0,018	0,018	0,015	0,018	0,016	0,017
Stride Length Std Dev	1,716	1,532	2,544	2,458	1,786	2,52	2,127	1,695
Stride Time Std Dev	0,016	0,018	0,024	0,023	0,019	0,021	0,018	0,018
Swing Time Std Dev	0,015	0,013	0,014	0,014	0,011	0,02	0,013	0,015
Stance Time Std Dev	0,01	0,015	0,016	0,025	0,017	0,018	0,019	0,018
Stride Velocity Std Dev	2,497	1,895	3,716	3,866	2,737	3,272	2,387	2,587
Single Supp Time Std Dev	0,013	0,015	0,014	0,014	0,02	0,011	0,015	0,013
Double Supp Time Std Dev	0,019	0,019	0,02	0,02	0,019	0,019	0,019	0,018
Heel Off On Std Dev	0,013	0,016	0,015	0,014	0,015	0,02	0,016	0,044
Supp Base On Std Dev	2,905	2,076	1,414	1,642	2,016	2,235	2,212	2,396
Foot Length	26,6	26,3	26,5	26,2	26,7	26,3	26,4	26
Foot Width	8,675	8,334	8,032	8,26	8,397	8,035	8,322	8,148
CV StrT	1,48	1,66	2,15	2,08	1,68	1,85	1,58	1,59
CV StrL	1,33	1,19	2,10	2,03	1,50	2,12	1,82	1,45
CV SW time	3,88	3,22	3,62	3,46	2,78	4,94	3,31	3,77
CV DST	6,23	6,51	6,23	6,21	5,65	5,72	5,48	5,23
Temporal Data for Id #67 Test # 2								
Pt Id:								
Patient Name:								
Test Date: Test # 2								
Research Ref:								
BC7DT								

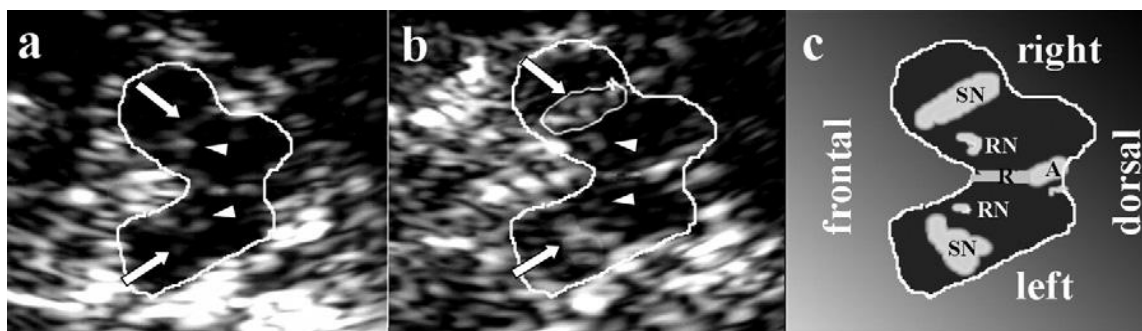
Slika 5. Primer tabelarnog prikaza parametara hoda izmerenih GAITRite sistemom.

2.4. Transkranijalni parenhimski ultrazvuk

Ultrazvučno snimanje se izvodi periaurikularno, kroz transtemporalni prozor. Kako je temporalni prozor nepenetrantan za ultrazvučne talase kod 10-20% ljudi, to znači da u 10-20% slučajeva snimanje neće biti omogućeno, ili će biti nedovoljno kvalitetno.

Snimanje se vrši u B-modu, pulsnom ultrazvučnom sondom 1,6-2,5MHz, dubina snimanja 15-16cm, dinamičkim opsegom 45-60dB, na ultrazvučnom aparatu Aloka ProSound Alpha 10 (Hitachi Aloka Medical Ltd., Wallingford, CT, USA).

Moždano stablo, bazalne ganglije i komore snimaju se u standardizovanim aksijalnim ravnima. Strukture se prepoznaju kao hiperehogene ako je intenzitet signala jači u odnosu na okolne anatomske strukture (likvor u cisternama i komorama), odnosno anehogene ako je taj signal slabijeg intenziteta (Slika 6). Hiperehogene strukture vide se kao beličaste, dok su anehogene crne.



Slika 6. a. Prikaz mezencefalona oblika "leptira"- uredan nalaz; b. Ovičen hiperdenzitet SN-nalaz u PB; c. Strukture koje se registruju pregledom mezencefalona: A- aqueductus cerebri, R- raphe mesencephali, RN- nucleus ruber, SN- substantia nigra.

Snimanje se započinje identifikacijom mezencefalona snimanjem u aksijalnoj ravni paralelnoj sa orbitomeatalnom linijom. Mezencefalon oblika leptira okružen je hiperehogenom bazalnom cisternom. U ovom preseku opisuju se ehogenost ipsilateralne SN, n. ruber i rafe moždanog stabla (*raphe mesencephali*). Hiperehogeni signal SN prikazuje se kao trakasta hiperehogena struktura. Meri se površina hiperehogenog signala, i opisuje se kao pozitivan nalaz ako je veća od $0,19\text{cm}^2$ (umereno ehogena gradus 1 $0,19\text{-}0,25\text{cm}^2$ i izražena gradus 2 ako je veće površine od $0,25\text{cm}^2$). Normalno je rafe linearna struktura neprekinutog kontinuiteta izoehogena sa bazalnom cisternom. U daljem toku snimanja ravan snimanja se podiže za $10\text{-}20^\circ$ i identifikuje se treća komora kao trakasta anehogena struktura ograničena crtastim hiperehogenim epandimom treće komore. Fiziološki, širina komore je 7mm kod mlađih od 60 godina, i do 10mm kod starijih.

U radu je χ^2 - testom analizirana učestalost pojave signifikantne hiperehogenosti SN kod obolelih i zdravih, kao i korelacija veličine hiperehogenosti sa kliničkim, neuropsihološkim parametrima i parametrima hoda. Dobijeni rezultati su predstavljeni tabelarno i opisno.

2.5. Statistička obrada podataka

U okviru ove studije ispitivane su dve grupe- grupa ispitanika obolelih od PB i kontrolna grupa zdravih. Grupa obolelih od PB podeljena je u tri podgrupe: H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3. Kontrolna grupa zdravih obeležena je kao grupa Zdravi. Broj ispitanika po grupama je sledeći: H&Y 1 - 20 ispitanika, H&Y 2- 20 ispitanika, H&Y 3 - 20 ispitanika, Zdravi - 35 ispitanika. Rezultati su predstavljeni tabelarno, grafički i opisno.

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

U okviru demografije uporedile su se srednje vrednosti odnosno medijane svih grupa za parametre starost, dužina edukacije, početak bolesti, trajanje bolesti, težina bolesti, ekvivalenti doze levodope (EDL), skale depresivnosti (HAM- D i BDI II), HAM- A, AS, MMSE, kao i testova kognitivnih funkcija sa subskorovima- ACE- R i FAB. Analizirani su samo ukupni skorovi HAM- D, BDI II, HAM- A, AS, MMSE i EXIT. Upotrebljeni su

parametarski testovi (jednostruka Anova i t-test za dva nezavisna uzorka) i neparametarski testovi (Kruskal-Wallis test i Mann-Whitney test).

U trećem delu prikazana je analiza parametara hoda. U okviru svake grupe ispitanici su izvršavali četiri zadatka i tom prilikom zabeleženi su im po osam parametara hoda: dužina trajanja dvokoraka (Cycle Time- CT), dužina dvokoraka (Stride Length- SL), trajanje faze zamaha (Swing Time- ST), dužina trajanja faze dvostrukog oslonca (Double Support Time- DS), kao i njihovi koeficijenti varijacija CVCT, CVSL, CVST i CVDS). Srednje vrednosti ili medijane svakog parametara hoda upoređene su između svih grupa. Za ovu statističku obradu podataka upotrebljeni su parametarski testovi (jednostruka Anova i t-test za dva nezavisna uzorka) i neparametarski testovi (Kruskal-Wallis test i Mann-Whitney test).

U poslednjem delu rezultata predstavljena je korelacija parametara hoda i kliničkih karakteristika ispitanika. Rezultati su dobijeni na osnovu korelaciona analiza (Pearsonov koeficijent korelacije, Spearmanov koeficijent korelacije i Kendallov koeficijent korelacije).

Statističko testiranje postavljenih hipoteza obavljeno je dvostaranim statističkim testovima sa na nivoom značajnosti od 0,05. Za statističku obradu svih podataka upotrebljen su pored Microsoft Office – Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) i statistički softveri IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) i RStudio (RStudio Inc., Boston, MA, USA).

3. REZULTATI

3.1. Deskriptivna statistika ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih ispitanika

Deskriptivna statistika parametara predstavljena je preko srednje vrednosti i standardne devijacije ($sv \pm sd$). Statistička značajnost je obeležena boldovanim fontom.

3.1.1. Demografska obeležja ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih ispitanika

Rezultati upoređivanja srednjih vrednosti demografskih parametara ispitanika koji boluju od Parkinsonove bolesti i zdravih ispitanika prikazani su u Tabeli 2. Primenjen je t-test za dva nezavisna uzorka ili Mann-Whitney test.

	PB ukupno	Zdravi	Test statistika	p vrednost
Pol (ž/m)	22/38	19/16		
Starost (godine) X±SD	64,21±6,92	63,45±7,75	0,045	0,832
Početak bolesti (godine) X±SD	59,38±7,56			
Trajanje bolesti (godine)	5,06±4,54			
Obrazovanje (godine) X±SD	12,63±3,16	12,57±2,87	0,954	0,331
MMSE X±SD	28,60±1,68	29,37±1,06	-2,74	0,007
H&Y X±SD	1,91±0,81			
UPDRS ukupni X±SD	39,76±36,65			
UPDRS III X±SD	24,28±15,18			
EDL X±SD	536,09±411,23			

Tabela 2. Demografski podaci obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih. X- srednja vrednost, SD- standardna devijacija.

Demografski podaci prikazani su u Tabeli 2. Ispitivane grupe PB i Zdravi nisu se razlikovali po godinama starosti i obrazovanju izraženom u godinama edukacije.

3.1.2. Polna strukutra ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih ispitanika

U Tabeli 3 prikazana je polna struktura po grupama. Broj muškaraca i žena po grupama se stratistički značajno ne razlikuje ($\chi^2 = 2,864$, $p = 0,09$).

Grupe	Žene	Muškarci
Parkinsonova bolest	22	38
Zdravi	20	15
Test statistika	2,864	
p-vrednost	0,091	

Tabela 3. Polna struktura po grupama.

3.2. Demografska i klinička obeležja ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih ispitanika

Grupa obolelih od PB podeljena je u tri podgrupe prema stadijumu bolesti (H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3). Demografske i kliničke karakteristike podgrupa date su u Tabeli 4.

	PB ukupno	H&Y 1	H&Y 2	H&Y 3
Pol (ž/m)	22/38	10/10	6/14	6/14
Starost (godine) X±SD	64,21±6,92	62,85±6,33	64,40±6,90	65,40±7,59
Početak bolesti (godine) X±SD	59,38±7,56	61,0±5,66	59,90±7,51	57,25±9,01
Trajanje bolesti (godine)	5,06±4,54	1,93±1,71	4,45±3,25	8,65±5,08
Obrazovanje (godine) X±SD	12,63±3,16	13,55±2,83	12,35±3,05	12,0±3,52
H&Y X±SD	1,91±0,81	1	1,92±0,18	2,86±0,47
UPDRS ukupni X±SD	39,76±26,64	23,45±15,06	29,80±15,16	66,05±25,21
UPDRS III X±SD	24,28±15,18	13,35±6,70	20,6±9,52	38,90±14,67
EDL X±SD	536,09±411,23	269,62±278,92	499,89±350,57	524,29±401,29
HAM-D X±SD	6,38±6,17	4,55±4,19	4,15±5,42	10,45±6,71
BDI II X±SD	9,28±10,63	5,75±8,27	7,10±8,27	16,43±12,78
HAM-A X±SD	7,48±6,90	4,65±3,97	6,30±7,15	11,50±7,37
AS X±SD	11,50±7,82	11,8±7,49	8,15±6,96	14,55±7,99
MMSE X±SD	28,60±1,68	28,7±1,62	28,65±1,75	28,3±1,72
ACE-R X±SD	87,73±8,74	91,4±7,31	85,10±9,51	86,05±7,96
FAB X±SD	14,54±2,98	15,37±2,72	14,25±3,24	14,15±2,91
EXIT X±SD	8,63±5,38	8,26±5,79	9,75±5,36	7,80±5,15

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike grupe obolelih od PB i podgrupa H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3 (X- srednja vrednost, SD- standardna devijacija).

U Tabeli 5 prikazani su rezultati poređenja kliničkih parametara grupe PB kod parametara Starost, Obrazovanje, Trajanje bolesti, Početak bolesti, Ekvivalenti doze levodope

Parametri	Vrednosti statističkog testa	Poređenje grupa			
		H&Y 1-2-3	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 2-3
Starost	Test statistika	0,767			
	p-vrednost				
Obrazovanje	Test statistika	0,463			
	p-vrednost				
Početak bolesti	Test statistika	0,591			
	p-vrednost	0,623			
Trajanje bolesti	Test statistika	22,27			
	p-vrednost	0,000	0,007	0,000	0,009
UPDRS ukupni	Test statistika	6,0			
	p-vrednost	0,000	0,000	0,000	0,000
UPDRS III	Test statistika	32,3			
	p-vrednost	0,000	0,005	0,000	0,000
ELD	Test statistika	21,38			
	p-vrednost	0,000	0,008	0,000	0,01

Tabela 5. Analiza razlike demografskih i kliničkih parametara kod podgrupa obolelih od PB.

(EDL) i težina motornih znakova na Unifikovanoj skali za procenu PB (UPDRS ukupni i UPDRS III).

Kod parametara Trajanje bolesti, UPDRS III i EDL srednje vrednosti podgrupa H&Y 1 i H&Y 2, kao i H&Y 1 i 3, kao i H&Y 2 i 3 se statistički značajno razlikuju.

3.2.1. Neuropsihološki parametri ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Poređenja neuropsiholoških parametara data su u Tabeli 6. Analizom grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih, statistički značajna razlika postojala je za ukupne skorove HAM- D, BDI II, AS, EXIT i MMSE. Posmatrajući FAB, postojala je značajna razlika za subskorove Fonemska fluentnost, Motorne serije, Konfliktni nalozi i Autonomno ponašanje. Na ACE- R jedino subskor Vidno- prostorne funkcije se značajno razlikovao kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

Parametar	PB ukupno	Zdravi	Test statistika	p- vrednost
HAM-D X±SD ukupni	6,38±6,17	3,17±3,39	3,27	0,0015
BDI II X±SD ukupni	9,28±10,63	4,65±3,97	2,94	0,0043
AS X±SD ukupni	11,50±7,82	6,88±5,97	3,01	0,003
HAM-A X±SD ukupni	7,48±6,90	6,94±5,69	0,39	0,69
FAB X±SD ukupni	14,54±2,98	16,6±1,80	-3,57	0,000
Konceptualizacija	2,48±0,78	2,86±0,42	-0,38	0,71
Fonemska fluentnost	2,42±0,81	2,48±0,78	-3,34	0,001
Motorne serije	2,40±0,78	2,82±0,38	-3,98	0,000
Konfliktni nalozi	2,28±0,08	2,83±0,45	-3,27	0,000
Kontrola inhibicije	2,08±1,06	2,6±0,65	-1,0	0,322
Autonomno ponašanje	2,96±0,28	3,0±0	-4,46	0,000
EXIT X±SD ukupni	8,63±5,38	7,83±4,59	1,91	0,06
ACE-R X±SD ukupni	87,73±8,74	90,4±6,72	-1,57	0,19
Pažnja i orijentacija	17,47±0,93	17,71±0,62	-1,46	0,15
Pamćenje	22,54±3,46	23,34±3,22	-1,09	0,27
Fonemska fluentnost	4,36±1,50	4,46±1,63	-0,36	0,72
Kategorijalna fluentnost	4,49±1,58	4,8±1,30	-0,96	0,33
Govor	24,05±2,22	24,74±2,01	-1,48	0,15
Vidno- prostorne funkcije	14,89±1,95	24,74±2,02	-1,97	0,052

Tabela 6. Analiza razlike neuropsiholoških skorova obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih (X- srednja vrednost, SD- standardna devijacija).

Uvažavajući preporuke eksperata MDS¹⁸³, kao granične skorove na HAM- D uzimali smo 11/12 za skrining depresije, i 13/14 za tešku depresivnu epizodu, dok smo za BDI II uzimali 9/10 za skrining i 14/15 za tešku depresivnu epizodu¹⁹⁷. Na HAM- D ukupno je 15 od 60 (25%) obolelih od PB imalo je značajno izraženu depresivnost, od kojih je 11 (18%) ispunjavalo kriterijume za tešku depresivnu epizodu. Prema BDI II kriterijume za postavljanje dijagnoze depresije ispunjavalo je 19 od 56 ispitanih (33,9%) bolesnika, od kojih je 16 (28,5%) zadovoljavalo kriterijume za veliku depresivnu epizodu. Kao granični skor za apatiju na AS uzeli smo 13/14²⁰⁸. Klinički značajnu apatiju imalo je 20 od 60 obolelih od PB (33,3), i 4 (11,4%) zdrava. U grupi obolelih od PB 9 pacijenata (15%) imalo je simptome apatije koji nisu bili udruženi sa klinički značajnom depresijom.

Koristeći graničnu vrednost HAM-A 11/12 za skrining klinički značajne anksioznosti⁴⁹, našli smo da je 20% obolelih od PB klinički anksiozno. Postojala je jaka povezanost ukupnog skora HAM- A sa ukupnim skorovima HAM- D (83,5%), BDI II (62,9%) i UPDRS III (62,4%), dok je slaba korelacija ostvarena sa EDL (35,4%).

3.2.2. Poređenje neuropsiholoških parametara ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Primenom statističkog testa jednostruka Anova ili Kruskal-Wallis vršena je analiza razlike srednje vrednosti skorova depresije, apatije i anksioznosti po podgrupama, što je prikazano u Tabeli 7. Analiza je vršena između srednjih vrednosti podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih (kolone H&Y 1-2-3-Zdravi).

Parametri	Vrednosti statističkog testa	Poređenje grupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
HAM- D ukupni	KW Test statistika	18,38						
	p-vrednost	0	0,92	0,01	0,91	0,002	0,92	0
BDI- II ukupni	KW Test statistika	16,23						
	p-vrednost	0,001	0,99	0,001	0,99	0,006	0,99	0,001
AS ukupni	KW Test statistika	16,66						
	p-vrednost	0,001	0,18	0,58	0,02	0,02	0,57	0
HAM- A ukupni	KW Test statistika	15,14						
	p-vrednost	0,002	0,68	0,002	0,46	0,005	0,68	0,02

*Kruskal Wallis test, ** Anova

Tabela 7. Analiza razlike srednjih vrednosti skorova depresije, apatije i anksioznosti po podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3, i kontrolne grupe zdravih.

Između podgrupa obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih ispitanika postojala je statistički značajna razlika ukupnih skorova HAM- D, BDI- II, AS HAM- A. Kada su se analizirale podgrupe H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3, ukupni skorovi HAM- D, BDI II i HAM- A, srednje vrednosti podgrupa H&Y 1 i H&Y 3, H&Y 2 i H&Y 3, kao i H&Y 3 i Zdravi, postojala je statistički značajna razlika. Ukupni skor AS se značajno razlikovao kada su se poredile srednje vrednosti kod H&Y 1 i Zdravi, H&Y 2 i H&Y 3, kao i H&Y 3 i Zdravi.

Vršena je i analiza razlike srednjih vrednosti skorova dobijenih na testovima kognitivnih funkcija, što je prikazano u Tabeli 8. Između podgrupa obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih postojala je statistički značajna razlika ukupnih skorova FAB, EXIT i MMSE. Posmatrajući FAB, postojala je značajna razlika za subskorove Fonemska fluentnost, Motorne serije, Konfliktni nalozi i Autonomno ponašanje. Na ACE- R jedino vrednost za Vidno-

Parametri	Vrednosti statističkog testa	Poređenje grupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
FAB ukupni	KW Test statistika	18,83						
	p-vrednost	0	0,91	0,01	0,49	0,009	0,5	0
Konceptualizacija	KW Test statistika	9,26						
	p-vrednost	0,03	0,09	0,02	0,28	0,72	0,72	0,29
Fonemska fluentnost	KW Test statistika	7,56						
	p-vrednost	0,05						
Motorne serije	KW Test statistika	13,53						
	p-vrednost	0,003	0,99	0,99	0,03	0,99	0,01	0,03
Konfliktni nalozi	KW Test statistika	7,65						
	p-vrednost	0,05						
Kontrola inhibicije	KW Test statistika	4,31						
	p-vrednost	0,23						
Autonomno ponašanje	KW Test statistika	16,6						
	p-vrednost	0	0,56	0,33	0,25	0,56	0,006	0,001
EXIT ukupni	KW Test statistika	3,96						
	p-vrednost	0,34						
ACE- R ukupni	KW Test statistika	8,83						
Pažnja i orijentacija	KW Test statistika	1,73						
	p-vrednost	0,63						
Pamćenje	KW Test statistika	3,23						
	p-vrednost	0,36						
Fonemska fluentnost	KW Test statistika	3,54						
	p-vrednost	0,32						
Kategorijalna fluentnost	KW Test statistika	15,67						
	p-vrednost	0,001	0	0,49	0,49	0,053	0,007	0,81
Govorne funkcije	KW Test statistika	12,47						
	p-vrednost	0,006	0,049	0,049	0,99	0,99	0,05	0,04
Vidno- prostorne funkcije	KW Test statistika	17,78						
	p-vrednost	0	0,99	0	0,99	0,006	0,99	0
MMSE ukupni	KW Test statistika	5,71						
	p-vrednost	0,127						
	p-vrednost	0,03	0,05	0,16	0,89	0,88	0,17	0,28

Tabela 8. Analiza razlike skorova kognitivnih funkcija po podgrupama H&Y 1, 2 i 3, i kontrolne grupe zdravih.

prostorne funkcije se značajno razlikovao kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

Kod parametara ukupni EXIT i ukupni ACE- R dobijena p- vrednost je veća od 0,05 što znači da se srednje vrednosti svih grupa u ovim parametrima statistički značajno ne razlikuju. Isto se odnosi na subskorove FAB Fonemska fluentnost, Konfliktne nalozi i Kontrola inhibicije, kao i subskorove ACE- R Pažnja i orijentacija, Pamćenje i Fonemska fluentnost. Prema tome, nema potrebe za detaljnijim poređenjem grupa jer bi se daljom analizom sigurno pokazalo da se srednje vrednosti ne razlikuju statistički značajno. Kod ostalih parametara potrebno je porediti sve grupe međusobno da bi se tačno utvrdilo koje srednje vrednosti su statistički značajno različite. Srednje vrednosti ukupnog FAB podgrupa H&Y 1 i H&Y 3, H&Y 2 i H&Y 3, kao i H&Y 3 i Zdravi statistički se značajno razlikuju. Subtest FAB Konceptualizacija značajno se razlikovao između podgrupa H&Y 1 i H&Y 3, dok su se srednje vrednostisubskora Motorne serije značajno razlikovao između podgrupa H&Y 1 i Zdravi, H&Y 2 i Zdravi i H&Y 3 i Zdravi. Kod parametra Autonomno ponašanje, postojala je značajna razlika između H&Y 2 i Zdravi, i H&Y 3 i Zdravi. Kod subskora ACE- R Kategorijalna fluentnost razlika je postojala između srednjih vrednosti podgrupa H&Y 1 i Zdravi, i H&Y 2 i Zdravi. Dobijena je i statistički značajna razlika između parametra Govor između H&Y 1 i H&Y 2, H&Y 1 i H&Y 3, i H&Y 2 i Zdravi. Skorovi Vidno- prostornih funkcija razlikovali su se između H&Y 1 i H&Y 3, i H&Y 2 i H&Y 3. Ukupno 17 (28,3%) obolelih od PB imalo je skor na ACE- R manji od 83, što je predložena granična vrednost za demenciju.

3.2.3. Hiperehogenosti *substantia nigra* ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

U Tabeli 9 prikazan je parametar hiperehogenost *substantia nigra* mezencefalona (SN) desno (D) i SN levo (L) po grupama PB i Zdravi. Broj SN D > 0,19cm² i SN D < 0,19cm² između grupe PB i zdravi statistički značajno se razlikuje ($\chi^2 = 14,83$, p = 0,000). Broj SN L > 0,19cm² i SN L < 0,19cm² između grupe PB i zdravi statistički značajno se razlikuje ($\chi^2 = 25,32$, p = 0,000).

	SN D > 0,19 cm ²	SN D < 0,19cm ²	SN L > 0,19 cm ²	SN L < 0,19 cm ²
PB	14	9	16	7
Zdravi	3	30	1	32
Test statistika	14,83		25,32	
p-vrednost	0,000		0,000	

Tabela 9. Zastupljenost hiperehogenosti SN desno i SN levo u grupi obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

3.3. Parametri hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirano je osam parametara hoda: dužina trajanja dvokoraka (Cycle Time- CT), trajanje zamaha (Swing Time- ST), dužina trajanja dvostrukog oslonca (Double Support Time- DS), dužina dvokoraka (Stride Length- SL), kao i njihovi koeficijenti varijacije (CV)-

CV Cycle Time (CVCT), CV Stride Length (CVSL), CV Swing Time (CVST) i CV Double Support Time (CVDS). Za svakog ispitanika ove studije zabeleženi su navedeni parametri hoda u okviru četiri zadatka: Bez zadatka, Motorni zadatak, Kognitivni zadatak i Kombinovani zadatak.

Rezultati su podeljeni u dve celine koje u stvari čine dva tipa poređenja parametara hoda. Prvi deo se odnosi na poređenje srednjih vrednosti parametara hoda ispitanika različitih grupa dok su izvršavali isti zadatak a drugi deo se odnosi na poređenje srednjih vrednosti parametara hoda ispitanika iste grupe dok su izvršavali različite zadatke. U okviru prvog dela statističke obrade podataka prvo su upoređeni parametri hoda svih ispitanika oboleli od PB i grupe zdravih dok su izvršavali isti zadatak. Upotrebljen je t- test za dva nezavisna uzorka. Zatim, upoređene su srednje vrednosti parametara hoda ispitanika različitih podgrupa obolelih od PB (H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3) dok su izvršavali isti zadatak. Upotrebljeni su testovi jednostruka Anova sa višestrukim poređenjem metodom Tukey, Welch Anova sa višestrukim poređenjem metodom Games- Howell, Kruskal- allis test sa višestrukim poređenjem metodom Holm, dok su u drugom delu upotrebljeni jednostruka Anova sa ponavljanjem sa višestrukim poređenjem t- tesom za zavisne uzorke i Fridmanov test sa višestrukim poređenjem Wilcoxonovim testom.

3.3.1. Zbirna analiza parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

U Tabeli 10. prikazani su deskriptivni podaci svih parametara hoda kod ispitanika svih grupa dok su izvršavali četiri zadatka tokom hoda.

Zadatak	Grupa	Parametri hoda (X±SD)							
		CT	SL	ST	DS	CV CT	CV SL	CV ST	CV DS
Bez zadatka	H&Y 1	1,1±0,11	124,5±15	0,39±0,03	0,32±0,07	3,03±1,1	3,39±1,1	4,77±1,1	8,4±1,7
	H&Y 2	1,1±0,08	119,2±21,6	0,39±0,02	0,34±0,04	3,36±1,74	4,2±2,06	6,76±4,13	10,8±5,55
	H&Y 3	1,09±0,1	100,6±31,3	0,38±0,05	0,33±0,1	5,11±3,1	7,43±5,5	8,77±6,2	12,1±4,1
	Zdravi	1,07±0,08	125,6±14	0,38±0,03	0,32±0,04	3,03±1,58	2,93±1,17	6,97±3,6	11,06±5,8
Motorni	H&Y 1	1,09±0,12	120,2±12,8	0,38±0,04	0,33±0,06	2,66±0,67	3,52±1,31	6,1±3,66	11,3±6,2
	H&Y 2	1,12±0,1	110,4±22	0,38±0,02	0,37±0,07	3,18±1,34	4,10±2,81	7,74±2,81	12,87±6,2
	H&Y 3	1,09±0,12	90,5±28,5	0,37±0,05	0,35±0,1	5,56±4,29	8,03±5,13	9,77±6,6	12,8±6,5
	Zdravi	1,07±0,08	119,7±12,5	0,37±0,03	0,33±0,05	2,49±0,7	2,68±0,86	5,82±2,02	9,81±4,52
Kognitivni	H&Y 1	1,17±0,16	115,3±16,5	0,40±0,04	0,38±0,1	4,71±3,3	5,58±3,08	7,28±4,33	17,0±14
	H&Y 2	1,21±0,16	106±25,71	0,4±0,04	0,42±0,1	4,59±2,41	6,2±5,27	8,48±3,52	13,0±6,6
	H&Y 3	1,18±0,16	91,34±31,2	0,39±0,06	0,39±0,15	7,05±4,9	9,54±4,7	10,76±6,7	15,5±7,8
	Zdravi	1,15±0,11	117,6±13,1	0,39±0,04	0,36±0,06	4,41±3,25	3,94±1,35	9,24±5,56	12,7±6,8
Kombinovani	H&Y 1	1,18±0,14	109,7±16,8	0,4±0,04	0,39±0,09	4,6±2,47	5,7±3,12	7,13±2,85	13,1±5,7
	H&Y 2	1,23±0,18	99,1±24,2	0,39±0,04	0,45±0,12	5,14±2,64	6,22±3,92	9,62±3,39	13,6±5,1
	H&Y 3	1,18±0,15	84,5±27,62	0,39±0,07	0,41±0,13	8,38±6,56	10,6±6,1	12,3±9,9	16,2±8,5
	Zdravi	1,16±0,11	112,5±13,5	0,39±0,04	0,38±0,06	3,88±1,6	4,42±2,26	7,17±3,13	11,1±4,8

Tabela 10. Deskriptivni prikaz parametara hoda po podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3, i kontrolne grupe zdravih (X- srednja vrednost, SD- standardna devijacija).

3.3.2. Poređenje parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

U Tabeli 11 prikazane su vrednosti test statistika i p- vrednosti pri poređenju srednjih vrednosti parametara hoda svih ispitanika grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

Ako se porede svi ispitanici koji imaju PB i zdravi ispitanici dobijaju se sledeći rezultati. Pri izvođenju hoda bez zadatka statistički značajna razlika postoji kod parametara hoda SL, CVCT i CVSL. Pri izvođenju motornog zadatka statistički značajna razlika postoji kod parametara hoda SL, CVCT , CVSL, CVST i CVDS.

Zadatak	Parametar hoda	Test statistika	p-vrednost
Bez zadatka	Cycle Time (CT)	1,45	0,15
	Stride Length (SL)	-2,69	0,008
	Swing Time (ST)	1,41	0,16
	Double Support (DS)	0,27	0,79
	CVCT	2,03	0,045
	CVSL	3,84	0,000
	CVST	-0,22	0,82
	CVDS	-0,6	0,55
Motorni	Cycle Time (CT)	1,459	0,14
	Stride Length (SL)	-3,267	0,001
	Swing Time (ST)	0,673	0,50
	Double Support (DS)	1,51	0,13
	CVCT	3,338	0,001
	CVSL	4,74	0,000
	CVST	2,82	0,006
	CVDS	2,27	0,02
Kognitivni	Cycle Time (CT)	1,24	0,22
	Stride Length (SL)	-3,09	0,002
	Swing Time (ST)	0,31	0,75
	Double Support (DS)	1,89	0,06
	CVCT	1,29	0,21
	CVSL	4,61	0,000
	CVST	-0,44	0,66
	CVDS	1,42	0,15
Kombinovani	Cycle Time (CT)	1,37	0,17
	Stride Length (SL)	-3,39	0,001
	Swing Time (ST)	0,001	0,99
	Double Support (DS)	2,05	0,04
	CVCT	3,09	0,002
	CVSL	3,81	0,000
	CVST	2,32	0,022
	CVDS	2,45	0,016

Tabela 11. Analiza razlike parametara hoda između ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

Pri izvođenju kognitivnog zadatka statistički značajna razlika postoji kod parametara hoda SL, CVSL. Pri izvođenju kombinovanog zadatka statistički značajna razlika postoji kod parametara hoda SL, DS, CVCT, CVSL, CVST i CVDS.

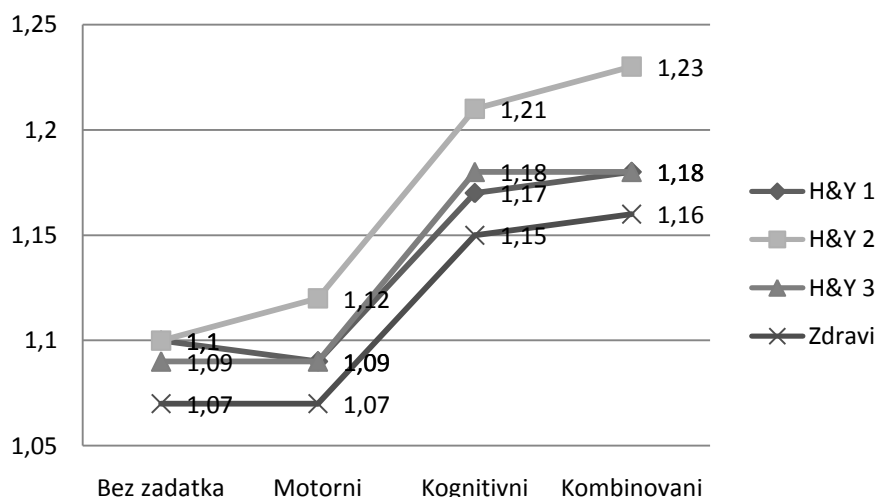
3.3.3. Parametri hoda u uslovima dvostrukog zadatka ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Prikazane su vrednosti test statistika i p- vrednosti odgovarajućih statističkih testova. U ovoj tabeli upoređene su srednje vrednosti parametara hoda ispitanika različitih grupa dok su izvršavali isti zadatak. U koloni H&Y 1-2-3-Zdravi upoređene su srednje vrednosti svih podgrupa (H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3) i kontrolne grupe zdravih. Ukoliko je dobijena p vrednost $< 0,05$ znači da postoji statistički značajna razlika između srednjih vrednosti grupa pa se onda odgovarajućom metodom višestrukog poređenja ispitivalo između kojih tačno grupa se srednje vrednosti statistički značajno razlikuju. Kolona H&Y 1-2 predstavlja poređenje srednjih vrednosti podgrupa H&Y 1 i H&Y 2, kolona H&Y 1-3 srednjih vrednosti podgrupa H&Y 1 i H&Y 3 itd.

Može se zaključiti da se u okviru parametra SL u okviru izvođenja svih zadataka statistički značajno se razlikuju srednje vrednosti grupe H&Y 1 i H&Y 3, kao i grupa H&Y 3 i Zdravi. U okviru parametra CVCT kod hoda bez zadatka i motornog zadatka statistički značajno se razlikuju srednje vrednosti grupe H&Y 1 i H&Y 3, kao i grupa H&Y 3 i Zdravi, dok je razlika između srednjih vrednosti grupe H&Y 2 i H&Y 3 na granici statističke značajnosti. U okviru parametra CVCT kod zadatka kognitivnog i kombinovanog zadatka statistički značajno se razlikuju srednje vrednosti H&Y 3 i Zdravi. U okviru parametra CVSL kod hoda bez zadatka i motornog zadatka statistički značajno se razlikuju srednje vrednosti podgrupe H&Y 1 i H&Y 3, H&Y 2 i H&Y 3, grupe H&Y 2 i Zdravi, kao i H&Y 3 i Zdravi. Kod kognitivnog i kombinovanog zadatka parametra CVSL statistički značajno se razlikuju srednje vrednosti H&Y 1 i H&Y 3, H&Y 2 i H&Y 3 kao i H&Y 3 i Zdravi. U okviru parametra CVST kod hoda bez zadatka značajno se razlikuju srednje vrednosti H&Y 1 i 3H&Y kao i H&Y 1 i Zdravi, kod motornog zadatka značajno se razlikuju srednje vrednosti H&Y 1 i H&Y 2, H&Y 1 i H&Y 3, kao i H&Y 3 i Zdravi. Kod kombinovanog zadatka istog parametara značajno se razlikuju srednje vrednosti H&Y 1 i H&Y2, H&Y 1 i H&Y 3, H&Y 2 i Zdravi kao i H&Y 3 i Zdravi.

3.3.3.1. Vreme dvokoraka (Cycle Time- CT) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra CT pri različitim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 1 i Tabeli 12. Dobijena p- vrednost bila je veća od 0,05 što znači da se srednje vrednosti svih grupa u ovim parametrima statistički značajno ne razlikuju. Statistička značajnost je obeležena boldovanim fontom.



Grafik 1. Promene parametra hoda Vreme dvokoraka (CT) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadatka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa
		H&Y 1-2-3-Zdravi
Bez zadatka	A Test statistika	0,763
	p-vrednost	0,518
Motorni	KW** Test statistika	2,91
	p-vrednost	0,41
Kognitivni	KW Test statistika	1,53
	p-vrednost	0,67
Kombinovani	KW Test statistika	2,11
	p-vrednost	0,55

*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

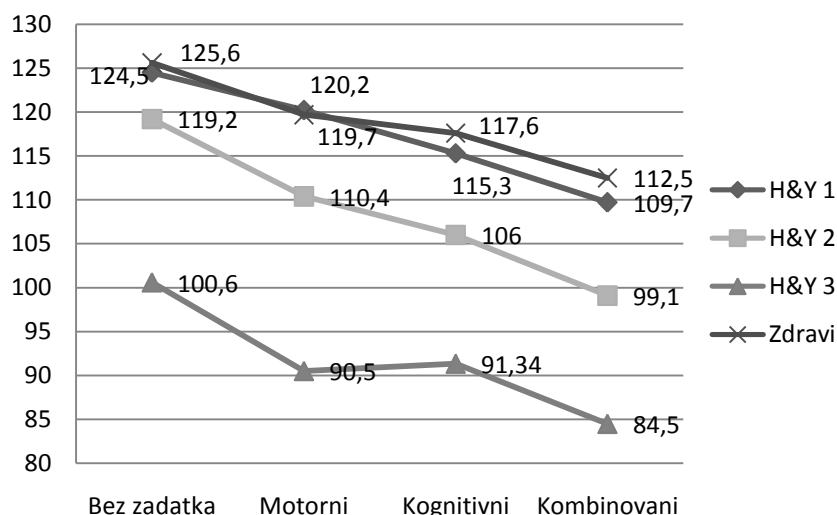
Tabela 12. Analiza razlike parametra Vreme dvokoraka (CT) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadatka tokom hoda.

Prema tome, nema potrebe za detaljnijim poređenjem podgrupa jer bi se daljom analizom sigurno pokazalo da se srednje vrednosti ne razlikuju statistički značajno, što znači da nije došlo do značajne promene parametra CT ni na jednom od zadatka.

3.3.3.2. Dužina dvokoraka (Stride Length- SL) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra SL pri različitim eksperimentalnim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 2 i Tabeli 13.

Prilikom poređenja parametra SL postojala je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa na svim zadacima. Između grupe Zdravi i H&Y1, Zdravi i H&Y2, kao ni između H&Y1 i H&Y2, H&Y2 i H&Y3 nije postojala razlika. Statistički značajna razlika postojala je između grupe Zdravi i H&Y3, i H&Y1 i H&Y3 na svim zadacima.



Grafik 2. Promene parametra Dužina koraka (SL) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	10,58						
	p-vrednost	0,014	0,904	0,03	0,92	0,28	0,90	0,01
Motorni	WA*** Test statistika	6,99						
	p-vrednost	0,0007	0,37	0,001	0,99	0,09	0,37	0,001
Kognitivni	WA Test statistika	4,30						
	p-vrednost	0,01	0,59	0,04	0,93	0,44	0,29	0,01
Kombinovani	WA Test statistika	5,76						
	p-vrednost	0,003	0,42	0,02	0,92	0,38	0,16	0,006

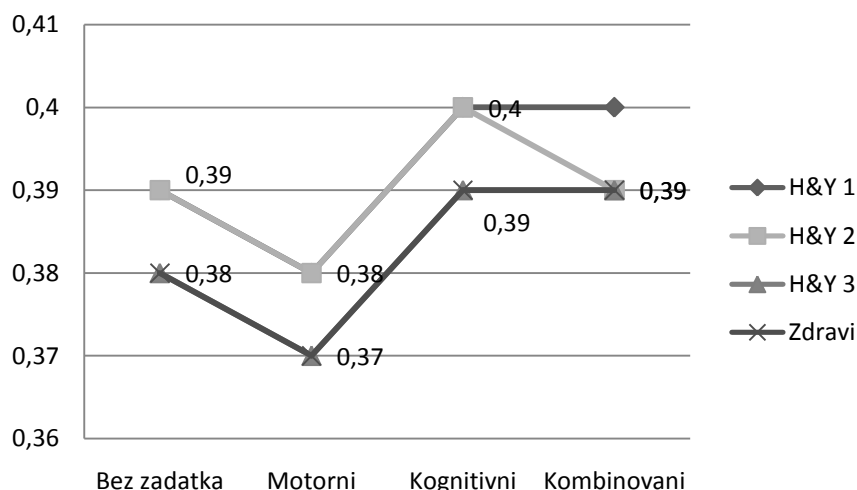
*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 13. Analiza razlike parametra Dužina koraka (SL) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

3.3.3.3. Trajanje zamaha (Swing Time- ST) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra ST pri različitim zadacima tokom hoda, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 3 i Tabeli 14.

Dobijena p- vrednost je veća od 0,05 što znači da se srednje vrednosti svih grupa u ovim parametrima statistički značajno ne razlikuju. Prema tome, nema potrebe za detaljnijim poređenjem grupa jer bi se daljom analizom sigurno pokazalo da se srednje vrednosti ne razlikuju statistički značajno, što znači da nije došlo do značajne promene parametra ST ni na jednom od zadataka.



Grafik 3. Promene parametra Trajanje zamaha (ST) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadatka tokom hoda.

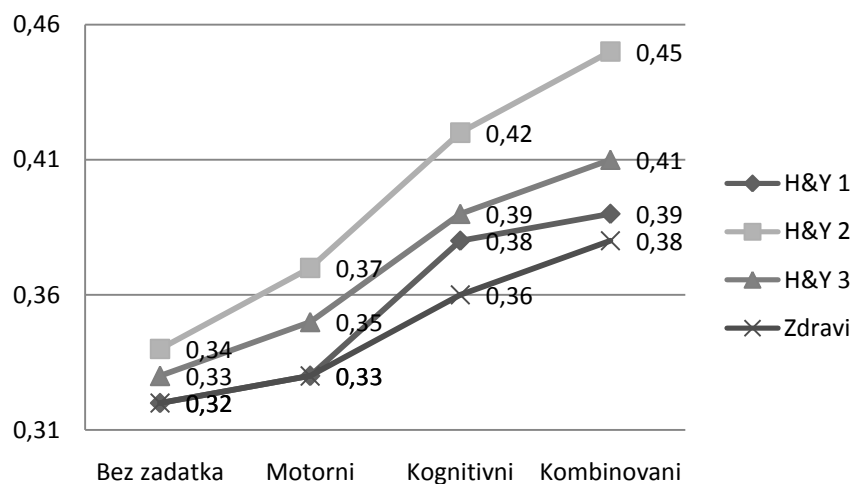
Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa
		H&Y 1-2-3-Zdravi
Bez zadatka	WATest statistika	0,9697
	p-vrednost	0,416
Motorni	WA Test statistika	0,679
	p-vrednost	0,569
Kognitivni	KW Test statistika	0,67
	p-vrednost	0,88
Kombinovani	KW Test statistika	0,44
	p-vrednost	0,93

*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 14. Analiza razlike parametra Trajanje zamaha (ST) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadatka tokom hoda.

3.3.3.4. Trajanje faze dvostrukog oslonca (Double Support Time –DS) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra DS pri različitim eksperimentalnim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 4 i Tabeli 15.



Grafik 4. Promene parametra Trajanje dvostrukog oslonca (DS) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa
		H&Y 1-2-3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	2,754
	p-vrednost	0,431
Motorni	KW Test statistika	3,98
	p-vrednost	0,26
Kognitivni	KW Test statistika	3,67
	p-vrednost	0,29
Kombinovani	KW Test statistika	5,32
	p-vrednost	0,15

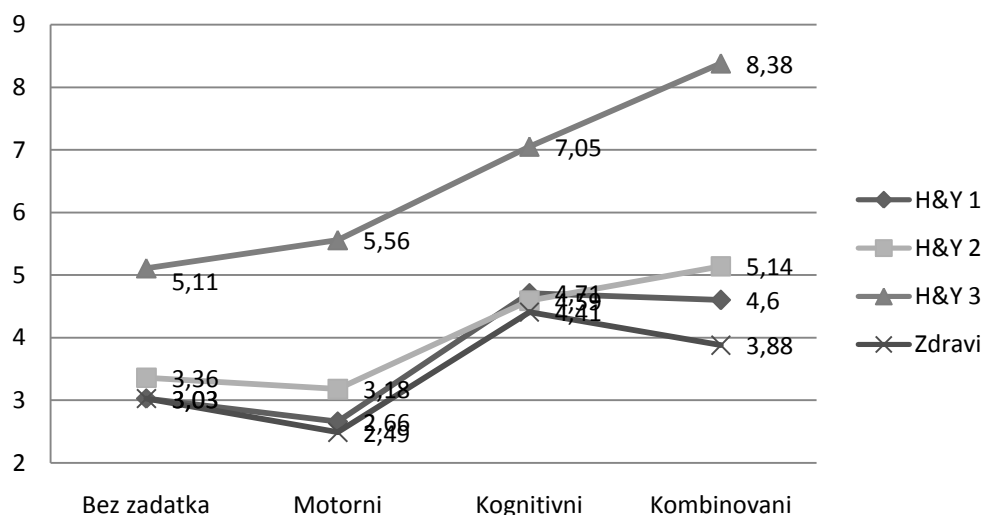
*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 15. Analiza razlike parametra Trajanje dvostrukog oslonca (DS) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Dobijena p- vrednost je veća od 0,05 što znači da se srednje vrednosti svih grupa u ovim parametrima statistički značajno ne razlikuju. Prema tome, nema potrebe za detaljnijim poređenjem grupa jer bi se daljom analizom sigurno pokazalo da se srednje vrednosti ne razlikuju statistički značajno, što znači da nije došlo do značajne promene parametra DS ni na jednom od zadataka

3.3.3.5. Koeficijent varijacije vremena dvokoraka (CV Cycle Time- CVCT) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra CVCT pri različitim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 5 i Tabeli 16.



Grafik 5. Promene parametra Koeficijent varijacije vremena dvokoraka (CVCT) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	14,884						
	p-vrednost	0,002	0,99	0,017	0,99	0,065	0,75	0,001
Motorni	KW Test statistika	20,99						
	p-vrednost	0,0001	0,57	0,003	0,56	0,052	0,14	0,000
Kognitivni	KW Test statistika	8,04						
	p-vrednost	0,04	0,99	0,22	0,99	0,41	0,93	0,02
Kombinovani	KW Test statistika	11,91						
	p-vrednost	0,008	0,69	0,09	0,69	0,36	0,29	0,003

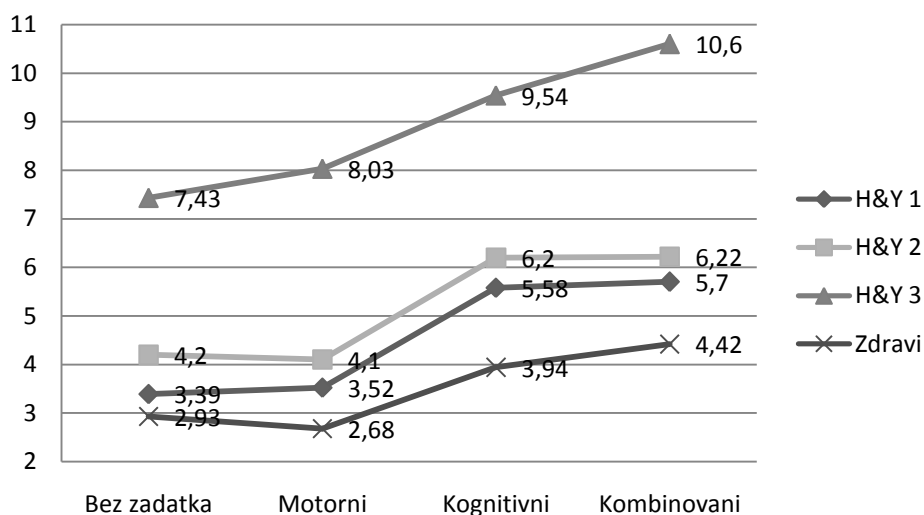
*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 16. Analiza razlike parametra Koeficijent varijacije vremena dvokoraka (CVCT) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Za parametar CVCT postoje statistički značajne razlike između podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Kada se porede po zadacima, statistički značajne razlike postoje između grupe Zdravi i H&Y 3 na svim zadacima, kao i između H&Y 1 i H&Y 3 pri hodu bez zadatka i motornom zadatku. Tendencija koja se približava statističkoj značajnosti postoji i kada se porede H&Y 2 i H&Y 3 pri hodu bez zadatka ($p=0,065$) i motornom zadatku ($p=0,052$).

3.3.3.6. Koeficijent varijacije dužine dvokoraka (CV Stride Length- CVSL) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra CVSL pri različitim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 6 i Tabeli 17.



Grafik 6. Promene parametra Koeficijent varijacije dužine dvokoraka (CVSL) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	24,69						
	p-vrednost	0,000	0,36	0,002	0,36	0,04	0,04	0,00
Motorni	KW Test statistika	35,653						
	p-vrednost	0,000	0,92	0,000	0,03	0,000	0,03	0,000
Kognitivni	KW Test statistika	21,51						
	p-vrednost	0,000	0,92	0,02	0,11	0,03	0,11	0,000
Kombinovani	KW Test statistika	19,68						
	p-vrednost	0,000	0,82	0,02	0,15	0,04	0,15	0,000

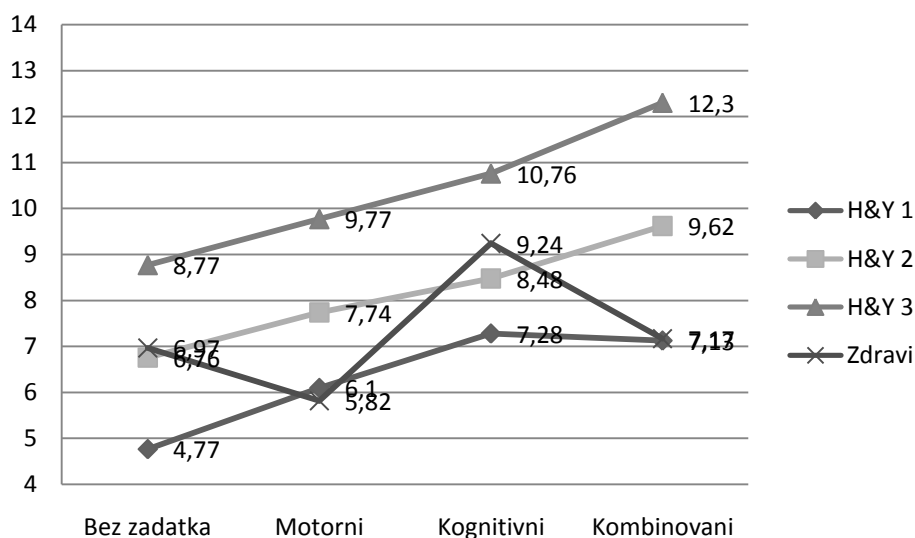
*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 17. Analiza razlike parametra Koeficijent varijacije dužine dvokoraka (CVSL) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Za parametar CVSL grupe su se značajno razlikovale na svim zadacima. Kada se porede podgrupe, postojala je statistički značajna razlika između grupa Zdravi i H&Y 2 pri hodu bez zadatka i motornom zadatku, dok je razlika postojal na svim zadacima kod Zdravi i H&Y 3, H&Y 1 i H&Y3, kao i kod H&Y 2 i H&Y 3.

3.3.3.7. Koeficijent varijacije trajanja faze zamaha (CV Swing Time- CVST) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra CVST pri različitim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 7 i Tabeli 18.



Grafik 7. Promene parametra Koeficijent varijacije trajanja zamaha (CVST) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa						
		H&Y 1-2-3-Zdravi	H&Y 1-2	H&Y 1-3	H&Y 1-Zdravi	H&Y 2-3	H&Y 2-Zdravi	H&Y 3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	11,05						
	p-vrednost	0,011	0,41	0,007	0,047	0,41	0,52	0,52
Motorni	KW Test statistika	13,03						
	p-vrednost	0,004	0,04	0,01	0,86	0,86	0,11	0,03
Kognitivni	KW Test statistika	5,33						
	p-vrednost	0,15						
Kombinovani	KW Test statistika	12,3						
	p-vrednost	0,006	0,04	0,08	0,99	0,99	0,02	0,06

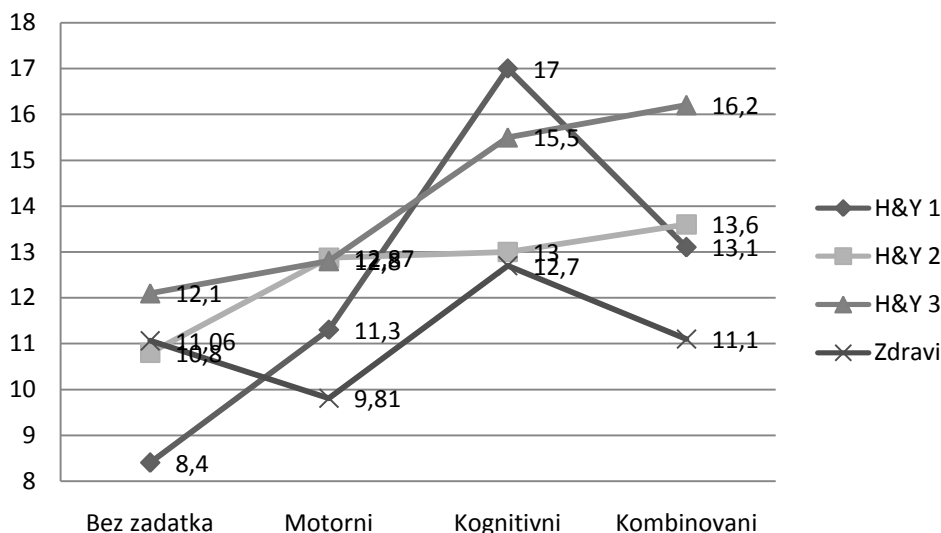
*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 18. Analiza razlike parametra Koeficijent varijacije trajanja zamaha (CVST) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Parametar CVST statistički se značajno razlikovao između grupa pri hodu bez zadatka, motornom i kombinovanom zadatku. Između podgrupa postojale su značajne razlike između grupe Zdravi i H&Y 1 pri hodu bez zadatka, Zdravi i H&Y 2 na kombinovanom zadatku, Zdravi i H&Y 3 na motornom i kombinovanom zadatku, H&Y 1 i H&Y 2 na motornom i kombinovanom zadatku, a između H&Y 1 i H&Y 3 razlika je bila značajna na svim zadacima osim kognitivnog.

3.3.3.8. Koeficijent varijacije trajanja faze dvostrukog oslonca (CV Double Support Time – CVDS) ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Analizirane su promene parametra CVDS pri različitim zadacima, kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih. Rezultati su prikazani na Grafiku 8 i Tabeli 19.



Grafik 8. Promene parametra Koeficijent varijacije trajanja dvostrukog oslonca (CVDS) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Zadatak	Vrednosti statističkog testa	Poređenje podgrupa
		H&Y 1-2-3-Zdravi
Bez zadatka	KW Test statistika	7,53
	p-vrednost	0,057
Motorni	KW Test statistika	7,35
	p-vrednost	0,06
Kognitivni	KW Test statistika	3,63
	p-vrednost	0,305
Kombinovani	KW Test statistika	6,54
	p-vrednost	0,09

*-jednostruka Anova, **-Kruskal Wallis, ***-Welch Anova

Tabela 19. Analiza razlike parametra Koeficijent varijacije trajanja dvostrukog oslonca (CVDS) po podgrupama H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i Zdravi u uslovima izvođenja zadataka tokom hoda.

Dobijena p vrednost je veća od 0,05 što znači da se srednje vrednosti svih grupa u ovim parametrima statistički značajno ne razlikuju. Prema tome, nema potrebe za detaljnijim poređenjem grupa jer bi se daljom analizom sigurno pokazalo da se srednje vrednosti ne razlikuju statistički značajno, što znači da nije došlo do značajne promene parametra CVDS ni na jednom od zadataka.

3.3.4. Poređenje parametara hoda tokom izvođenja zadataka kod ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

U Tabelama 20 i 21 prikazane su vrednosti test statistika i p- vrednosti odgovarajućih statističkih testova. U ovoj tabeli upoređene su srednje vrednosti parametara hoda ispitanika istih grupa za Hod bez zadatka, Motorni zadatak, Kognitivni zadatak i Kombinovani zadatak. Analiza srednjih vrednosti odgovarajućih parametara hoda iste grupe, data je u koloni za Bez zadatka/ Motorni/ Kognitivni/ Kombinovani. Ukoliko je dobijena p- vrednost $< 0,05$ znači da postoji statistički značajna razlika između srednjih vrednosti odgovarajućeg parametra hoda dok su ispitanici izvršavali različite zadatke pa se onda odgovarajućom metodom višestrukog poređenja ispitivalo između kojih tačno zadataka se srednje vrednosti statistički značajno razlikuju.

Kolona **Bez zadatka/Motorni** predstavlja poređenje srednjih vrednosti odgovarajućeg parametra hoda tokom hoda bez zadatka i motornog zadatka, kolona **Bez zadatka/Kognitivni** srednjih vrednosti odgovarajućeg parametra hoda pri hodu bez zadatka i kognitivnog zadatka, **Bez zadatka/Kombinovani** za odgovarajući parametar hoda pri hodu bez zadatka i pri kombinovanom zadatku, **Motorni/Kognitivni** za odgovarajući parametar hoda pri motornom i kognitivnom zadatku, **Motorni/Kombinovani** za odgovarajući parametar hoda pri motornom i kombinovanom zadatku, i **Kognitivni/Kombinovani** pri kognitivnom i kombinovanom zadatku.

Analizom srednjih vrednosti dobija se da između svih ispitivanih podgrupa postoje značajne razlike između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, između hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, između motornog i kognitivnog zadatka, i između kognitivnog i kombinovanog zadatka. Analize razlike parametara hoda pri različitim modalitetima izvođenja zadataka date su u Tabeli 20 i Tabeli 21.

Srednje vrednosti parametara CT razlikuju se kod ispitanika grupe H&Y2, i grupe Zdravi dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,012$, $p=0,000$). Kod sve tri grupe postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog, bez zadatka i kombinovanog, i motornog i kombinovanog.

Srednje vrednosti parametara SL razlikuju se kod ispitanika grupe H&Y2 i grupa H&Y3 dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,009$, $p=0,000$). Tačnije, kod obe grupe statistički značajne razlike postoje između svih zadataka osim između motornog i kognitivnog.

Srednje vrednosti parametara ST razlikuju se kod ispitanika grupe Zdravi dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$). Tačnije, statistički značajne razlike postoje između svih zadataka osim između kognitivnog i kombinovanog zadatka.

Srednje vrednosti parametara DS razlikuju se kod ispitanika svih grupa dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Tačnije, kod grupe H&Y 1 statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog zadatka i motornog i kognitivnog zadatka. Kod grupe H&Y 2 i grupe H&Y 3 statistički značajne razlike postoje između svih

zadataka, dok kod kontrolne grupe zdravih statistički značajne razlike postoje između svih zadataka osim kod hoda bez zadatka i motornog zadatka.

Srednje vrednosti parametara CVCT razlikuju se kod ispitanika u kontrolnoj grupi zdravih, dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Tačnije, kod svih grupe statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog zadatka, i motornog i kombinovanog zadatka.

Srednje vrednosti parametara CVSL razlikuju se kod ispitanika svih grupa dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$). Tačnije, kod svih grupa statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog zadatka, kao i motornog i kombinovanog zadatka.

Parametri	Grupa	Vrednosti statističkog testa	Poređenje zadataka						
			Bez zadatka/ Motorni/ Kognitivni/ Kombinovani	Bez zadatka/ Motorni	Bez zadatka/ Kognitivni	Bez zadatka/ Kombinovani	Motorni/ Kognitivni	Motorni/ Kombinovani	Kognitivni/ Kombinovani
CT	H&Y 1	A Test statistika	2,33						
		p-vrednost	0,081						
	H&Y 2	F Test statistika	25,8						
		p-vrednost	0,000	0,67	0,001	0,000	0,000	0,000	0,21
	H&Y 3	A Test statistika	6,643						
		p-vrednost	0,012	0,99	0,007	0,007	0,003	0,000	0,07
	Zdravi	F Test statistika	68,8						
		p-vrednost	0,000	0,94	0,000	0,000	0,000	0,000	0,44
SL	H&Y 1	A Test statistika	1						
		p-vrednost	0,398						
	H&Y 2	A Test statistika	7,04						
		p-vrednost	0,009	0,000	0,000	0,000	0,24	0,000	0,001
	H&Y 3	A Test statistika	2,355						
		p-vrednost	0,129						
	Zdravi	A Test statistika	17,79						
		p-vrednost	0,000	0,000	0,000	0,000	0,068	0,000	0,000
ST	H&Y 1	A Test statistika	0,811						
		p-vrednost	0,492						
	H&Y 2	A Test statistika	1,083						
		p-vrednost	0,302						
	H&Y 3	A Test statistika	0,247						
		p-vrednost	0,62						
	Zdravi	F Test statistika	39,84						
		p-vrednost	0,000	0,03	0,000	0,000	0,000	0,000	0,25
DS	H&Y 1	F Test statistika	35,94						
		p-vrednost	0,000	0,069	0,000	0,000	0,001	0,000	0,053
	H&Y 2	F Test statistika	41,93						
		p-vrednost	0,000	0,001	0,000	0,000	0,002	0,000	0,005
	H&Y 3	F Test statistika	36,89						
		A Test statistika	2,33						
	Zdravi	p-vrednost	0,081						
		F Test statistika	25,8						

*Anova sa ponavljanjem, **Friedman test

Tabela 20. Analiza razlike parametara CT, SL, ST i DS kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih pri hodu sa različitim zadacima.

Parametri	Grupa	Vrednosti statističkog testa	Poređenje zadataka						
			Bez zadatka/ Motorni/ Kognitivni/ Kombinovani	Bez zadatka/ Motorni	Bez zadatka/ Kognitivni	Bez zadatka/ Kombinovani	Motorni/ Kognitivni	Motorni/ Kombinovani	Kognitivni/ Kombinovani
CVCT	H&Y 1	F Test statistika	26,22						
		p-vrednost	0,000	0,11	0,012	0,002	0,000	0,000	0,98
	H&Y 2	F Test statistika	39,6						
		p-vrednost	0,000	0,77	0,002	0,000	0,008	0,000	0,11
	H&Y 3	F Test statistika	51,2						
		p-vrednost	0,000	0,89	0,002	0,000	0,045	0,013	0,25
Zdravi	F Test statistika	27,33							
	p-vrednost	0,000	0,09	0,004	0,005	0,000	0,000	0,77	
CVSL	H&Y 1	F Test statistika	25,98						
		p-vrednost	0,000	0,522	0,000	0,000	0,002	0,000	0,701
	H&Y 2	F Test statistika	16,87						
		p-vrednost	0,001	0,523	0,053	0,004	0,001	0,001	0,766
	H&Y 3	F Test statistika	24,36						
		p-vrednost	0,000	0,25	0,007	0,002	0,01	0,002	0,21
Zdravi	F Test statistika	25,57							
	p-vrednost	0,000	0,45	0,000	0,000	0,000	0,000	0,13	
CVST	H&Y 1	F Test statistika	25,38						
		p-vrednost	0,000	0,701	0,000	0,000	0,083	0,097	0,87
	H&Y 2	F Test statistika	12,6						
		p-vrednost	0,006	0,21	0,09	0,014	0,265	0,05	0,09
	H&Y 3	F Test statistika	26,17						
		p-vrednost	0,000	0,089	0,002	0,000	0,007	0,003	0,528
Zdravi	F Test statistika	11,3							
	p-vrednost	0,01	0,20	0,056	0,73	0,001	0,053	0,24	
CVDS	H&Y 1	F Test statistika	22,15						
		p-vrednost	0,000	0,22	0,006	0,001	0,29	0,28	0,41
	H&Y 2	F Test statistika	2,2						
		p-vrednost	0,532						
	H&Y 3	F Test statistika	20,98						
		p-vrednost	0,000	0,43	0,03	0,018	0,031	0,018	0,94
Zdravi	F Test statistika	2							
	p-vrednost	0,57							

*Anova sa ponavljanjem, ** Friedman test

Tabela 21. Analiza razlike parametara CVCT, CVSL, CVST i CVDS kod podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolne grupe zdravih pri hodu sa različitim zadacima.

Srednje vrednosti parametara CVCT razlikuju se kod ispitanika grupe H&Y2, H&Y3 i kontrolne grupe zdravih dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Tačnije, kod svih navedenih grupe statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog, te motornog i kognitivnog zadatka.

Srednje vrednosti parametara CVST razlikuju se kod ispitanika podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i kontrolnoj grupi zdravih dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,01$). Tačnije, kod podgrupe H&Y 1 statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka. Kod podgrupe H&Y 2 statistički značajne razlike postoje između kognitivnog i kombinovanog zadataka. Kod podgrupe H&Y 3 statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog, i motornog i kombinovanog zadatka, dok kod kontrolne grupe zdravih

statistički značajne razlike postoje između svih zadataka osim hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, motornog i kognitivnog zadatka, i motornog i kombinovanog zadatka.

Srednje vrednosti parametara hoda CVDS razlikuju se kod ispitanika H&Y 1 dok su izvršavali različite zadatke ($p=0,000$, $p=0,000$). Tačnije, statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, kod H&Y 3 statistički značajne razlike postoje između hoda bez zadatka i kognitivnog zadatka, hoda bez zadatka i kombinovanog zadatka, motornog i kognitivnog zadatka, i motornog i kombinovanog zadatka.

3.4. Korelacije kliničkih i neuropsiholoških parametara, i karakteristika hoda ispitivane grupe obolelih i kontrolne grupe zdravih

Korelaciona analiza je tehnika pomoću koje se meri asocijacija između dve promenljive. Upotrebljen je korelacioni test (Pearsonov test) da bi se proverilo da li postoji veza između dve posmatrane promenljive. Ukoliko je p - vrednost $< 0,05$ zaključak je da je veza statistički značajna i u tom slučaju se dalje izračunavao korelacioni koeficijent. Korelacioni koeficijent (r) može imati vrednosti od -1 do $+1$. Što je korelacija bliža -1 ili $+1$, veza između dve promenljive je jača, što je bliža 0 veza je slabija. Predznak korelacije predstavlja direktno srazmernu (+) ili obrnuto srazmernu (-) asocijaciju. U tabeli 22 kvantifikovane su korelacije po jačini. Direktno srazmerne korelacije su u tekstu prikazane bez predznaka +.

Korelacija	Tumačenje
Između $-0,3$ i $+0,3$	Slaba
$-0,65$ do $-0,3$ i $+0,3$ do $+0,65$	Srednje jačine
-1 do $-0,65$ i $+0,65$ do $+1$	Jaka

Tabela 22. Kvantifikacija jačine korelacije.

3.4.1. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Korelirani su parametri Starost, i ukupni skorovi UPDRS III, HAM- D, BDI II, AS i HAM- A, sa parametarima hoda pri različitim zadacima kod ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih. Korelacije su predstavljene su u Tabeli 23. Isti parametri korelirani su odvojeno po podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3, a pojedinačni rezultati su predstavljeni tabelarno u Prilogu 2.

Godine starosti obolelih od PB korelirali su srednjom jačinom sa SL, CVST, CVSL i CVDS pri hodu bez zadatka ($r= -0,357$, $0,312$, $0,299$, $0,382$). Pri motornom, kognitivnom i kombinovanom zadatku postojala je direktna srednje jaka povezanost godina starosti i parametara SL i CVSL (u rasponu $r= 0,380$ do $0,464$). Kada se analizirala kontrolna grupa zdravih, godine starosti nisu korelirale sa parametrima pri hodu bez zadatka, ali je jaka povezanost postojala u uslovima kognitivnog zadatka sa CVSL ($r= 0,605$) i kombinovanog sa CVCT, CVSL i CVDS ($r= 0,498$, $0,539$ i $0,363$).

Kod obolelih od PB, pri hodu bez zadatka težina znakova bolesti na UPDRS III i SL obrnuto su bili srazmerni ($r = -0,420$), a postojala je direktna povezanost UPDRS III sa CVCT i CVSL ($r = 0,379, 0,450$). Pri motornom zadatku UPDRS III korelirao je srednje jako sa SL i CVSL ($r = -0,478, 0,436$). Pri kognitivnom zadatku postojala je negativna korelacija srednje jačine sa SL ($r = -0,488$), a pozitivna sa CVCT, CVSL i CVDS ($r = 0,468, 0,539, 0,363$).

Parametar	Ispitanici	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Starost	PB	SL -0,357	SL -0,385	SL -0,438	SL -0,464
		CVST 0,312	CVSL 0,380	CVSL 0,473	CVSL 0,441
		CVSL 0,299			
		CVDS 0,382			
	Zdravi			CVSL 0,605	CVCT 0,498
					CVSL 0,539
UPDRS III	PB	SL -0,42	SL -0,478	SL -0,451	SL -0,488
		CVCT 0,379	CVSL 0,436	CVCT 0,361	CVCT 0,468
		CVSL 0,450		CVSL 0,439	CVSL 0,441
				CVST 0,287	CVST 0,453
	Zdravi	-	-	-	-
	HAM-D	PB	SL -0,351	SL -0,398	SL -0,305
CVCT 0,367			CVCT 0,346	CVCT 0,595	CVCT 0,546
CVSL 0,395			CVSL 0,421	CVSL 0,341	CVSL 0,363
				CVDS 0,362	CVST 0,380
Zdravi					CVDS 0,380
		-	-	-	-
BDI II	PB	CVSL 0,305		DS 0,306	SL -0,301
				CVCT 0,605	CVCT 0,535
				CVDS 0,455	CVST 0,360
	Zdravi	SL -0,329	CVCT 0,362		
			CVSL 0,351		
			CVST 0,368		
AS	PB	CVCT 0,365	CVSL 0,296	CVCT 0,627	SL -0,318
		CVSL 0,349		CVSL 0,372	CVCT 0,459
				CVST 0,358	CVSL 0,40
				CVDS 0,532	CVST 0,32
	Zdravi			CVSL 0,404	
	HAM-A	PB	SL -0,35	SL -0,376	SL -0,34
CVCT 0,38			CVCT 0,265	CVCT 0,546	CVCT 0,602
CVSL 0,395			CVSL 0,427	CVSL 0,419	CVSL 0,359
				CVST 0,327	CVST 0,492
Zdravi				CVDS 0,301	CVDS 0,288
		CVDS -0,369			

Tabela 23. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

Povezanost srednje jačine postojala je između skorova na skalama za procenu depresije (ukupni HAM- A i ukupni BDI II) u ispitivanoj grupi obolelih od PB.

U grupi PB nađena je negativna korelacija ukupnog skora HAM- D pri hodu bez zadatka sa parametrom SL ($r = -0,351$), i pozitivna korelacija sa CVCT i CVSL ($r = 0,367, 0,395$). Pri motornom zadatku postiže se negativna korelacija ukupnog skora HAM- D sa SL ($r = -0,398$), a pozitivna korelacija sa CVCT i CVSL ($r = 0,346, 0,421$). Na kognitivnom zadatku ukupni skor HAM- D obrnuto srazmerno je korelirao sa SL ($r = -0,305$), a pozitivno sa CVCT, CVSL i CVDS ($r = 0,595, 0,341, 0,277, 0,362$). Na kombinovanom zadatku ove korelacije su se održavale. Ukupni skor HAM- D obrnuto srazmerno je korelirao sa SL ($r = -0,405$), a pozitivno sa svim koeficijentima varijacija: CVCT, CVSL, CVST i CVDS ($r = 0,546, 0,363, 0,380, 0,380$). U kontrolnoj grupi za HAM- D nisu uočene značajne korelacije sa parametrima hoda.

U grupi ispitanika obolelih od PB pri hodu bez zadatka postojala je pozitivna korelacija ukupnog skora BDI II sa CVSL ($r= 0,305$). Značajna korelacija pri motornom zadatku nije postojala, dok je pri motornom zadatku ukupni BDI II korelirao sa DS, CVCT i CVDS ($r= 0,306, 0,605, 0,455$). Postojala je negativna korelacija ukupnog BDI II i SL ($r= -0,301$), te pozitivna sa CVCT i CVST ($0,535, 0,360$). U kontrolnoj grupi zdravih obrnuto srazmerna povezanost postojala je između ukupnog BDI II i SL ($r= -0,329$) pri hodu bez zadatka. Na motornom zadatku pozitivna korelacija postignuta je za ukupni BDI II i CVCT, CVSL i CVST ($r= 0,362, 0,351, 0,368$).

U ispitivanoj grupi obolelih od PB ukupni skor AS pozitivno je korelirao sa CVCT i CVSL ($r= 0,365, 0,349$) pri hodu bez zadatka. Slaba korelacija ukupnog AS postojala je sa CVSL ($r= 0,296$) postojala je na motornom zadatku. Na kognitivnom zadatku dobili smo snažnu direktnu korelaciju ukupnog AS sa CVCT ($r= 0,627$), a srednje jaku sa CVSL, CVST i CVDS ($r= 0,372, 0,358\% \text{ i } 0,532$), kao i negativnu sa SL ($r= -0,340$). Pri kombinovanom zadatku nalazi se obrnuto srazmerna korelacija ukupnog skora AS sa SL ($r= 0,318$), a direktna sa CVCT, CVSL i CVST ($r= 0,459, 0,400, 0,320$). U kontrolnoj grupi zdravih pri hodu bez zadatka, motornom i kombinovanom zadatku nije postignuta značajna korelacija ukupnog skora AS sa parametrima hoda. Jedino je pri kognitivnom zadatku postojala korelacija ukupnog AS sa CVSL ($r= 0,404$).

U grupi obolelih od PB negativna korelacija postojala je između ukupnog skora HAM-A i SL ($r= 0,350$). Pri motornom zadatku ukupni skor HAM- A negativno je korelirao sa SL ($r= -0,376$) i pozitivno sa CVCT i CVSL ($r= 0,265, 0,427$). Pri hodu sa kognitivnim zadatkom ukupni skor HAM- A obrnuto srazmerno je korelirao sa SL ($r= -0,340$), a direktno srazmerno sa CVCT, CVSL, CVST i CVDS ($r= 0,546, 0,419, 0,327, 0,301$). Ukupni skor HAM- A je pri hodu sa kombinovanim zadatkom negativno korelirao sa SL ($r= -0,387$), a direktno sa CVCT, CVSL, CVST i CVDS ($r= 0,602, 0,359, 0,492, 0,288$). U kontrolnoj grupi zdravih postojala je korelacija ukupnog skora HAM- A sa CVDS ($r= -0,369$) pri hodu bez zadatka, dok značajne korelacije pri ostalim zadacima nisu dobijene.

3.4.2. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara hoda ispitivane grupe obolelih i kontrolne grupe zdravih

Korelacije ukupnih skorova FAB i ACE- R sa svojim subskorovima, kao i ukupni skorovi EXIT i MMSE, i parametara hoda pri različitim zadacima kod ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih, predstavljene su u Tabeli 24. Korelacije istih parametara za podgrupe H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3 predstavljeni su tabelarno u Prilogu 2.

U ispitivanoj grupi obolelih od PB ukupni skor FAB obrnuto srazmerni je korelirao sa CVCT, CVST i CVDS ($r= 0,332, 0,304, 0,459$). Pri motornom zadatku nisu ostvarene značajne korelacije. Pri kognitivnom zadatku ukupni FAB negativno je korelirao sa CVSL ($r= 0,379$), dok je pri kombinovanom zadatku postojala direktna povezanost sa SL ($r= 0,323$) i obrnuto srazmerna sa CVCT ($r= -0,345$). U kontrolnoj grupi zdravih nisu ostvarene statistički značajne korelacije ukupnog FAB i ispitivanih parametara hoda.

Parametar		Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Ukupni FAB	PB	CVCT -0,332		CVSL -0,379	SL 0,323
		CVST -0,304			CVCT -0,345
		CVDS -0,459			
	Zdravi	-	-	-	-
Konceptualizacija	PB	CVST -0,416		CVSL -0,293	SL 0,331
		CVDS -0,578			CVSL -0,337
		CVCT -0,374			
	Zdravi	CVSL -0,389			
Fonemska fluentnost	PB	CT -0,379	CT -0,417	CT -0,484	CT -0,363
		SL 0,443	SL 0,466	SL 0,508	SL 0,473
		DS -0,367	DS -0,449	DS -0,515	DS -0,460
		CVCT -0,400	CVCT -0,382	CVCT -0,339	
		CVSL -0,462		CVSL -0,403	
		CVST -0,344			
		CVDS -0,539			
	Zdravi				
Motorne serije	PB	CVCT -0,400	CVCT -0,343	CVSL -0,366	
		SL 0,375			
		CVCT -0,497			
	Zdravi	CVSL -0,425			
Konfliktni nalozi	PB			CVCT -0,395	
	Zdravi	-	-	-	-
Kontrola inhibicije	PB	-	-	-	-
	Zdravi	-	-	-	-
Autonomno ponašanje	PB	-	-	-	-
	Zdravi	-	-	-	-
ACE-R	PB	CVSL -0,340	CT -0,290	CT -0,349	CT -0,319
		CVST -0,294	SL 0,332	SL 0,406	SL 0,436
		CVDS -0,361	DS -0,317	DS -0,408	DS -0,426
				CVSL -0,475	CVSL -0,339
	Zdravi	-	-	-	-
Pažnja i orijentacija	PB		CVDS 0,303	CVSL -0,424	SL 0,285
	Zdravi	-	-	-	-
Pamćenje	PB	CT -0,309	CT 0,355	CT -0,321	CT -0,358
		CVSL -0,339	DS -0,299	SL 0,327	SL 0,361
				DS -0,331	DS -0,386
				CVSL -0,461	CVSL -0,327
	Zdravi				
Fonemska fluentnost	PB	CT -0,293	CT -0,344	CT -0,378	CT -0,306
		SL 0,326	SL 0,349	SL 0,389	SL 0,359
		DS -0,288	DS 0,378	DS -0,420	DS -0,360
		CVDS -0,313		CVCT -0,338	
				CVSL -0,335	
	Zdravi	CVDS -0,356			
Kategorijalna fluentnost	PB	CVST -0,358		CVSL -0,335	SL 0,292
		CVDS -0,339			
	Zdravi	-	-	-	-
Govorne funkcije	PB	CVST -0,328	SL 0,288	SL 0,333	SL 0,323
		CVDS -0,283	DS -0,299	DS -0,335	DS -0,326
					CVST -0,303
	Zdravi	-	-	-	-
Vidno- prostorne funkcije	PB	SL 0,421	SL 0,520		SL 0,556
		CVCT -0,406	CVCT -0,426	SL 0,522	CVSL -0,500
		CVSL -0,406	CVSL -0,500	CVSL -0,553	CVST -0,322
		CVST -0,309			
		CVDS -0,478			
	Zdravi	-	-	-	-
EXIT	PB	CVCT -0,309		SL -0,329	SL -0,339
		CVST 0,378		CVSL 0,409	CVSL 0,306
		CVDS 0,421			
	Zdravi	-	-	-	-
MMSE	PB		CVSL -0,293	SL 0,302	CT -0,281
				CVSL -0,476	SL 0,382
					DS -0,348
					CVCT -0,291
					CVSL -0,379
	Zdravi	-	-	-	-

Tabela 24. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara hoda ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

U daljoj analizi posmatrana je povezanost subskorova FAB. Subskor Konceptualizacija i CVST i CVDS bili su obrnuto srazmerni ($r = -0,413, -0,578$) pri hodu bez zadatka. Pri motornom zadatku nije ostvarena korelacija, dok je na kognitivnom zadatku postojala negativna korelacija sa CVSL ($r = -0,293$). Pri kombinovanom zadatku postojala je pozitivna korelacija subskora Konceptualizacija sa SL ($r = 0,331$) i negativna sa CVSL ($r = -0,337$).

U kontrolnoj grupi zdravih postojala je negativna korelacija subskora Konceptualizacija sa CVSL ($r = -0,389$), dok pri ostalim zadacima nisu ostvarene značajne korelacije.

Subskor FAB Fonemska fluentnost, i CT, DS, CVCT, CVSL, CVST i CVDS obrnuto su srazmerni ($r = -0,379, -0,367, -0,400, -0,462, -0,344$ i $-0,539$) dok su subskor Fonemska fluentnost i ST bili direktno srazmerni ($r = 0,443$) u grupi obolelih od PB pri hodu bez zadatka. Pri motornom zadatku subskor FAB Fonemska fluentnost obrnuto je srazmeran CT, DS i CVCT ($r = -0,417, -0,449, -0,382$) i pozitivno srazmeran SL ($r = 0,466$). Pri kognitivnom zadatku subskor FAB Fonemska fluentnost obrnuto je srazmeran CT, DS, CVCT i CVSL ($r = -0,484, -0,515, -0,339, -0,403$) i pozitivno srazmeran SL ($r = 0,508$). Pri kombinovanom zadatku subskor FAB Fonemska fluentnost obrnuto je srazmeran CT i DS ($r = -0,363, -0,460$) i pozitivno srazmeran SL ($r = 0,473$). U kontrolnoj grupi zdravih nisu ostvarene značajne korelacije subskora FAB Fonemska fluentnost i ispitivanih parametara hoda.

Subskor FAB Motorne serije i CVCT obrnuto su srazmerni ($r = -0,400$) u grupi obolelih od PB, pri hodu bez zadatka. Pri motornom zadatku postojala je negativna korelacija sa CVCT ($r = -0,343$), kao i pri kombinovanom zadatku ($r = -0,366$). U kontrolnoj grupi zdravih postojala je obrnuto srazmerna korelacija subskora FAB Motorne serije sa CVCT i CVSL ($r = -0,497, -0,425$), i direktna sa SL ($r = 0,375$) pri hodu bez zadatka. Pri ostalim zadacima nisu ostvarene značajne korelacije.

Subskor FAB Konfliktni nalozi i CVCT su pozitivno korelirali pri kognitivnom zadatku ($r = 0,395$) u ispitivanoj grupi obolelih od PB. U kontrolnoj grupi zdravih nisu postojale značajne korelacije ovog subskora sa ispitivanim parametrima hoda.

Subskorovi FAB Kontrola inhibicije i Autonomno ponašanje nisu korelirali sa parametrima hoda u ispitivanoj grupi obolelih od PB i kontrolnoj grupi zdravih.

Ukupni skor ACE- R i CVSL, CVST i CVDS bili su obrnuto srazmerni ($r = 0,340, -0,294, -0,361$) u grupi obolelih od PB, pri hodu bez zadatka. Pri hodu sa motornim zadatkom postojala je negativna korelacija ukupnog skora ACE- R sa CT i DS ($r = -0,290, -0,317$) i pozitivna sa SL ($r = 0,322$). Pri hodu sa kognitivnim zadatkom postojala je negativna korelacija ukupnog skora ACE- R sa CT, DS i CVSL ($r = -0,347, -0,408, -0,475$). Pri hodu sa kombinovanim zadatkom postojala je negativna korelacija ukupnog skora ACE- R sa CT, DS i CVSL ($r = -0,319, -0,426, -0,339$) i pozitivna sa SL ($r = 0,436$). U kontrolnoj grupi zdravih nisu postignute značajne korelacije ukupnog skora ACE- R sa ispitivanim parametrima hoda.

Subskor ACE- R Pažnja i orijentacija je u grupi obolelih od PB pozitivno korelirao sa CVDS pri hodu sa motornim zadatkom ($r = 0,303$), negativno sa CVSL pri kognitivnom ($r =$

0,424), i pozitivno sa SL pri kombinovanom zadatku ($r= 0,285$). U kontrolnoj grupi zdravih subskor ACE- R Pažnja i orijentacija nije korelirao sa parametrima hoda.

Subskor ACE- R Pamćenje u ispitivanoj grupi obolelih od PB negativno je korelirao sa CT i CVSL pri hodu bez zadatka ($r= -0,309, -0,339$). Pri hodu sa motornim zadatkom subskor Pamćenje pozitivno je korelirao sa CT ($r= 0,355$), a negativno sa DS ($r= 0,299$). Pri hodu sa kognitivnim zadatkom pozitivna korelacija subskora Pamćenje negativno je korelirao sa CT, DS i CVSL ($r= -0,321, -0,331, -0,461$) i pozitivno sa SL ($r= 0,327$). Pri kombinovanom zadatku pozitivna korelacija subskora Pamćenje negativno je korelirao sa CT, DS i CVSL ($r= -0,358, -0,386, -0,327$) i pozitivno sa SL ($r= 0,361$). U kontrolnoj grupi zdravih nisu postojale korelacije subskora ACE- R Pamćenje sa parametrima hoda.

Subskor ACE- R Fonemska fluentnost, i CT, DS i CVDS obrnuto su srazmerni ($r= -0,293, -0,288, -0,313$), dok je sa SL direktno srazmerna ($r= 0,326$) u grupi obolelih od PB, pri hodu bez zadatka. Pri hodu sa motornim zadatkom subskor ACE- R Fonemska fluentnost direktno je korelirala sa SL i DS ($r= 0,349, 0,378$), a obrnuto sa CT ($r= -0,344$). Subskor ACE- R Fonemska fluentnost, i CT, DS, CVCT, CVSL i CVDS obrnuto su srazmerni ($r= -0,378, -0,420, -0,338, -0,335, -0,356$), dok je sa SL direktno srazmeran ($r= 0,389$) pri hodu sa kognitivnim zadatkom. Pri hodu sa kombinovanim zadatkom subskor ACE- R Fonemska fluentnost obrnuto je srazmeran sa CT i DS ($r= -0,306, -0,360$), a direktno sa SL ($r= 0,359$). U kontrolnoj grupi zdravih nije postojala korelacija subskora ACE- R Fonemska fluentnost sa ispitivanim parametrima hoda.

Subskor ACE- R Kategorijalna fluentnost je u grupi obolelih od PB negativno korelirao sa CVST i CVDS ($r= -0,358, -0,339$). Dok na motornom zadatku nije postojala korelacija ovog subskora sa parametrima hoda, pri kognitivnom zadatku postignuta je obrnuto srazmerna korelacija sa CVSL ($r= -0,335$). Pri kombinovanom zadatku Subskor ACE- R Kategorijalna fluentnost korelirao je direktno sa SL ($r= 0,292$). U kontrolnoj grupi zdravih nije postojala korelacija subskora ACE- R Kategorijalna fluentnost sa parametrima hoda.

Subskor ACE- R Govorne funkcije je u grupi obolelih od PB negativno korelirao sa CVST i CVDS ($r= -0,328, -0,283$) pri hodu bez zadatka. Pri motornom zadatku ovaj parametar pozitivno je korelirao sa SL ($r= 0,288$) i negativno sa DS ($r= -0,299$). Pri motornom zadatku subskor ACE- R Govorne funkcije pozitivno je korelirao sa SL ($r= 0,333$) i negativno sa DS ($r= -0,335$). Pri kombinovanom zadatku subskor ACE- R Govorne funkcije pozitivno je korelirao sa SL ($r= 0,323$) i negativno sa DS i CVST ($r= -0,326, -0,303$). U kontrolnoj grupi zdravih nisu postojale korelacije subskora ACE- R Govorne funkcije sa parametrima hoda.

Subskor ACE- R Vidno- prostorne funkcije je u grupi obolelih od PB negativno korelirao sa CVCT, CVSL, CVST i CVDS ($r= -0,406, -0,460, -0,309, -0,478$), i pozitivno sa SL ($r= 0,421$) pri hodu bez zadatka. Pri motornom zadatku ovaj parametar korelirao je pozitivno sa SL ($r= 0,520$), i negativno sa CVCT i CVSL ($r= -0,426, -0,500$). Pri kognitivnom zadatku subskor ACE- R Vidno- prostorne funkcije bio je direktno srazmeran SL ($r= 0,522$) i obrnuto srazmeran CVSL i CVST ($r= -0,500, -0,322$). U kontrolnoj grupi zdravih subskor ACE- R Vidno- prostorne funkcije nije korelirao sa parametrima hoda.

Ukupni skor EXIT kod obolelih od PB, CVST i CVDS direktno su bili srazmerni ($r=0,378, 0,421$), dok je CVCT bio indirektno srazmeran ($r= -0,309$) pri hodu bez zadatka. Pri hodu sa motornim zadatkom nije postojala korelacija ukupnog skora EXIT. Pri kognitivnom zadatku u ovoj grupi ukupni EXIT je pozitivno korelirao sa SL ($r= 0,302$) i negativno sa CVSL ($r= -0,476$). Pri kombinovanom zadatku postojala je negativna korelacija ukupnog EXIT, i CT, DS, CVCT, CVSL ($r= -0,281, -0,348, -0,291, -0,379$) i pozitivna sa SL ($r= 0,379$). U kontrolnoj grupi zdravih nije postojala značajna korelacija ukupnog EXIT i parametara hoda.

3.5. Transkranijalni parenhimski ultrazvuk ispitivane grupe obolelih od Parkinsonove bolesti i kontrolne grupe zdravih

Snimanje je obavljeno kod 25 obolelih od PB prosečne starosti $62,52 \pm 7,44$ godine, i kod 34 zdrave kontrole starosti $63,05 \pm 7,49$ godina. Iz tehničkih razloga ultrazvučni pregled nije urađen kod svih ambulantnih ispitanika obolelih od PB. Kod dva obolela (8%) i kod jednog zdravog (2%) snimanje nije moglo da se obavi zbog nepenetrantnog koštanog prozora. Ti ispitanici su isključeni iz dalje analize. Signifikantna hiperehogenost nađena je kod 18 obolelih (78,2%) i 4 zdrava (17,3%).

Postojala je direktna korelacija ukupne hiperehogenosti SN (desno+ levo) sa H&Y stadijumom bolesti ($r= 0,503$), s tim što je hiperehogenost sa desne strane korelirala $r= 0,481$, a sa leve $r= 0,344$. Uočili smo i povezanost hiperehogenosti SN i sa težinom motornih znakova na UPDRS III ($r= 0,376$). Hiperehogenost SN sa desne strane je bolje korelirala u odnosu na levu ($r= 0,424$ naspram $r= 0,215$).

Korelacija hiperehogenosti SN sa parametrima hoda prikazana je u Tabeli 25. Hiperehogenost SN sa desne strane i DS, CVCT, CVSL, CVST i CVDS bili su direktno srazmerni ($r= 0,315, 0,470, 0,552, 0,493$ i $0,496$) pri hodu bez zadatka, dok je negativna korelacija hiperehogenosti SN postojala sa SL i ST ($r= -0,325, -0,408$)

	Grupa	CT	SL	ST	DS	CVCT	CVSL	CVST	CVDS
SN desno	PB		-0,325	- 0,408	0,315	0,470	0,552	0,493	0,496
	Zdravi								
SN levo	PB								
	Zdravi								

Tabela 25. Korelacija hiperehogenosti SN i parametara hoda kod ispitivane grupe obolelih od PB i kontrolne grupe zdravih.

4. DISKUSIJA

Do skora se smatralo da je hod automatizovan proces koji se obavlja pod kontrolom supkortikalnih struktura CNS. Međutim, istraživanja novijeg datuma pokazala su da je hod mnogo složenija motorna radnja koja je pod kontrolom i kore velikog mozga. Čak i suptilni poremećaji funkcije moždane kore mogu da utiču na hod i promene parametara hoda, dovodeći do nestabilnosti i povećanog rizika od padova.

Kako je hod u PB važan klinički aspekt bolesti, postoji velik interes za detaljnu evaluaciju karakteristika hoda, ali i evaluaciju drugih činioca koji utiču na hod. Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi povezanost kliničkih parametara, depresivnosti, apatije i anksioznosti, te postignuća na testovima kognitivnih funkcija sa karakteristikama hoda kod obolelih od PB. Uz to, analizirana je i moguća povezanost nalaza hiperehogenosti strukture *substantia nigra* dobijenog transkranijalnim parenhimskim ultrazvukom sa karakteristikama hoda obolelih od PB.

Dobijeni rezultati su pokazali da je varijabilitet koraka značajno izraženiji kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Takođe, pogoršanje varijabiliteta koraka bio je izraženiji u kasnijim stadijumima PB. Pokazuje se i to da su starost, težina bolesti na UPDRS III testu, depresivnost, apatija, anksioznost i kognitivno oštećenje povezani sa pogoršanjem parametara hoda. Poseban značaj odnosi se na određivanje povezanosti skorova dobijenih na skalama za procenu depresivnosti, apatije i anksioznosti, kao i testovima kognitivnih funkcija sa pogoršanjem parametara hoda u različitim stadijumima PB. Brojni autori bavili su se problemom hoda u PB, kao i ispitivanjem povezanosti kognicije i hoda u PB^{77, 96, 245-255}. Međutim, do sada nije ispitivana kompleksnost povezanosti navedenih kliničkih parametara i parametara hoda u različitim stadijumima PB.

Grupa obolelih od PB podeljena je prema stadijumu bolesti u tri podgrupe: H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3. To nam je omogućilo analiziranje prirode uticaja različitih modaliteta izvođenja dvostrukog zadatka na karakteristike hoda kod obolelih od PB u različitim stadijumima bolesti. Parametre hoda određivali smo su pri hodu bez izvođenja zadataka, kao i u uslovima dodatnog kognitivnog, motornog ili kombinovanog zadatka, a potom smo dobijene parametre hoda korelirani sa skorovima skala za procenu depresije, apatije i anksioznosti, te skorovima na testovima kognitivnih funkcija. Pokazali smo da pri uporednom izvođenju svih zadataka dolazi do značajnog pogoršanja parametara hoda, s tim što pri motornom i kombinovanom zadatku dolazi i do pogoršanja parametara kojima se može proceniti i ravnoteža. Ovaj problem narušenog obrasca hoda je do sada razmatralo svega nekoliko studija^{245, 248, 256-259}.

Nekoliko ranije publikovanih studija^{77, 247, 260-262} koje su se bavile poremećajima hoda u ranim stadijumima PB odnosile su se na *de novo* dijagnostikovane obolele, od kojih su mnogi bili već u kasnijim stadijumima bolesti, i nelečeni. Nasuprot tome, mi smo analizirali poremećaje parametara hoda kod lečenih pacijenata već u najranijem stadijumu PB, što se odnosi na obolele sa unilateralnom prezentacijom znakova bolesti bez aksijalne zahvaćenosti. Naši rezultati govore u prilog postojanja sasvim diskretnog varijabiliteta koraka u H&Y 1

stadijumu u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Međutim, u ovom stadijumu bolesti postojala je povezanost skorova na testovima za procenu kognitivnih funkcija, depresije, apatije i anksioznosti, sa parametrima varijabiliteta koraka. Ova povezanost bila je jača u uslovima dvostrukog zadatka. Nasuprot obolelima u H&Y stadijumu, kod zdravih je povezanost varijabiliteta koraka i skorova na testovima za procenu kognitivnih funkcija, depresije, apatije i anksioznosti postojala jedino u uslovima izvođenja kompleksnih dvostrukih zadataka.

Očekivano, u stadijumu H&Y 2 parametri varijabiliteta koraka postajali su izraženiji kako pri hodu bez zadatka, tako i pri hodu sa dvostrukim zadatkom. Isto tako, povezanost skorova na testovima za procenu kognitivnih funkcija, depresije, apatije i anksioznosti bila je jača u odnosu na H&Y 1. Očekivano, oboleli u stadijumu H&Y 3 kod kojih postoji i poremećaj posturalnosti, imali su još izraženiji varijabilitet koraka. Međutim, u ovoj grupi postojala je jedino povezanost fonemske fluentnosti i pamćenja sa parametrima varijabiliteta koraka, dok su se korelacije ostalih skorova izgubile.

U skladu sa ranije objavljenim istraživanjima^{214, 263}, u grupi obolelih od PB depresivnost i apatija bili su značajno izraženiji kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Međutim, apatija je u ovom istraživanju bila prisutna već u najranijim stadijumima PB, dok se značajna depresivnost javila tek u kasnijim stadijumima. Ovaj rezultat govori dodatno u prilog različite etiologije apatije i depresivnosti kod obolelih. Slično depresiji, i anksioznost je bila izraženija u kasnijim stadijumima. Rezultati su pokazali da kod obolelih od PB postoji i oštećenje kognicije, pre svega u domenima egzekutivnih funkcija.

Još jedna specifičnost istraživanja odnosi se na utvrđivanje povezanosti hiperehogenosti SN sa pogoršanjem parametara hoda tokom trajanja bolesti, čime se, po našim saznanjima, nijedna do sada publikovana studija nije bavila. Pokazali smo da hiperehogenost SN na transkranijalnom parenhimskom ultrazvuku, koja se značajno češće javlja i značajno je veće površine kod obolelih u odnosu na zdrave, korelira sa parametrima varijabiliteta hoda.

4.1.1. Hod bez izvođenja dodatnog zadatka

Kod zdravih starih osoba dolazi do usporenja hoda i skraćanja koraka, što se očituje produženjem CT i skraćanjem SL^{250, 264}. Ipak, koraci su kod ovih ispitanika ujednačeni, te je varijabilitet koraka tokom hoda neznatan.

Poremećaji hoda su blagi na početku PB, ali sa napredovanjem bolesti postaju sve izraženiji. Nakon tri godine od postavljanja dijagnoze 85% obolelih razvije poremećaj hoda²⁶⁵. Poremećaji hoda u PB dele se na kontinuirane i epizodične⁹⁰. Kontinuirani poremećaji hoda nastaju kao posledica hronične disfunkcije, kada se oboleli prilagođava patološkom ali predvidljivom procesu tako što usvaja abnormalne kompenzatorne obrasce kretanja. Kod obolelih od PB takav hod naziva se bradikinetski ili hipokinetski. Karakteristično su koraci nejednakog trajanja i dužine, a postoji i nemogućnost održavanja konzistentnog ritma hoda^{250, 260, 262, 266}. Sa druge strane, epizodični poremećaji hoda javljaju se iznenada i naglo, i ne postoji mogućnost predviđanja kako bi se prilagodilo novonastalim

uslovima. U epizodične poremećaja hoda spadaju festinacije, FOG, diskinetičan ili distoničan hod⁹³. Pokazano je da kod obolelih od PB varijabilitet koraka korelira sa stadijumom bolesti prema H&Y i težinom motorne onesposobljenosti na UPDRS III²⁵⁴, a značajno se poboljšava nakon davanja levodope^{92, 267}. U kasnijim stadijumima, kao posledica progresije bolesti, dolazi do pojave epizodičkih poremećaja hoda, koji su po pravilu praćeni izraženijim poremećajima posturalnosti.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da postoji značajno izraženiji varijabilitet koraka kod obolelih od PB tokom hoda bez zadatka (osnovni hod, odnosno hod bez izvođenja dodatnog zadatka). Uz povišeni koeficijent varijacije ciklusa hoda i dužine koraka u poređenju sa grupom zdravih ($p < 0,05$), postojalo je i značajno skraćenje dužine koraka.

U daljoj analizi poredili smo parametre hoda između podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3, i grupe zdravih. Podgrupa H&Y 1 razlikovala su se u odnosu na zdrave jedino po CVST, a u kasnijim stadijumima bolesti postojao je izraženiji varijabilitet koji se očitovao kao statistički značajna razlika kod koeficijenata CVCT, CVSL i CVST ($p < 0,05$). Drugih značajnosti nije bilo, što je donekle neočekivano. Treba napomenuti da je statističko testiranje postavljenih hipoteza u ovom slučaju obavljeno dvostranim statističkim testovima sa nivoom značajnosti od 0,05. S obzirom na relativno mali uzorak (bolesnici u podgrupama H&Y 1, 2 i 3) povećanjem broja ispitanika korišćeni neparametarski testovi bi mogli biti dopunjeni i parametarskim testovima, i time se omogućila eventualna pojava značajnosti i između grupa u kojima sada te značajnosti nema.

Grupa Baltadjieve iz Tel Aviva²⁶⁰ nalazi da postoji značajna razlika svih parametara hoda i koeficijenata varijacije u grupi od 35 *de novo* obolelih koji nisu lećeni antiparkinsonicima, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Ispitanici u istraživanju Baltadjieve su novodijagnostikovani i bez uvedene terapije, stadijuma H&Y $1,8 \pm 0,5$, dok su naši ispitanici u podgrupi H&Y 1, odnosno znatno nižeg stadijuma bolesti (unilaterlna prezentacija bez aksijalne zahvaćenosti) i kojima je već uvedeno lećenje antiparkinsonicima, što bi moglo da objasni minimalno izražen varijabilitet koraka u našim nalazima.

Varijabilitet koraka izraženiji je u kasnijim stadijumima bolesti. Naši ispitanici u stadijumu H&Y 2 značajno su se razlikovali u odnosu na H&Y 1 u smislu skraćenja dužine koraka i povećanja CVCT i CVSL ($p < 0,05$), dok je kod H&Y 3 postojala značajna razlika pomenutih parametara u odnosu na H&Y 2. Povećan varijabilitet hoda i poremećaji ravnoteže predstavljaju glavne faktore rizika za padove kod obolelih od PB^{268, 269}. Padovi su česta pojava kod obolelih od PB, naročito u odmaklim stadijumima bolesti. U prospektivnim studijama 39% do 68% obolelih padne bar jednom tokom trajanja bolesti, dok 25 do 50% prijavljuju da padaju dva ili više puta^{270, 271}. Sami oboleli ogranićenje pokretljivosti i poremećaje hoda svrstavaju među najteže simptome svoje bolesti²⁷². Posledice padova mogu biti teške i dalekosežne zbog povređivanja prilikom pada, rizika od ponovljenih padova, smanjenog kvaliteta života, institucionalizacije i povećanog mortaliteta obolelih^{270, 273, 274}. Procenjuje se da se polovina padova obolelih od PB dešava upravo tokom hoda²⁷⁵.

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju nalaze drugih autora da varijabilitet koraka postoji već u najranijim stadijumima PB. Imajući to u vidu, kao i činjenicu da je varijabilitet

koraka faktor rizika za padove u kasnijim stadijumima PB^{249, 252, 261}, moguće je da se ranim postavljanjem dijagnoze i lečenjem prevenira progresija ka težim poremećajima hoda, i tako smanji učestalost padova kod obolelih od PB. Za potvrdu ove pretpostavke neophodno bi bilo sprovesti longitudinalnu studiju na većem uzorku ispitanika. Takođe, od značaja bi bilo i identifikovati rizične obolele u što ranijim stadijumima bolesti, kako bi se implementirale različite strategije prevencije padova²⁷⁶.

U našem istraživanju, kao i u velikom broju drugih^{77, 96, 245-255}, analizirani su parametri hoda tokom „on“ perioda. Mali broj istraživanja^{93, 98, 247, 255, 277} bavio se poređenjem parametara hoda u „on“ i „off“ periodu. Schaafsma i saradnici²⁷⁷ su kod 32 obolela, od kojih je 13 imalo učestale padove tokom „off“-a, našli da se svi parametri hoda uključujući i koeficijente varijacije popravljaju na terapiju levodopom. Ipak, CVST bio je značajno izraženiji kod obolelih sa padovima, bez obzira na terapiju. To dodatno ukazuje na važnost ovog parametra kao prediktora ravnoteže, i čijim narušavanjem i dolazi do sledstvenih padova.

Poremećaji hoda u PB javljaju se kao rezultat složenih patofizioloških mehanizama, kojima doprinosi niz „intrizičkih“ (unutrašnjih) i „ekstrizičkih“ (spoljašnjih) faktora²⁴⁸. Hausdorff smatra da oboleli od PB nisu u mogućnosti da regulišu ritmičnost hoda zbog poremećaja „unutrašnjeg sata“ (*Internal Clock*)²⁵⁰. Tako se može objašnjavati benefit koji pacijenti imaju od ritmične auditivne stimulacije (*Rhythmic Auditory Stimulation*). Kod ispitanika kojima se ritam daje spoljašnjim vodičem, npr. metronomom, dolazi do poboljšanja u smislu značajnog produženja dužine i skraćanja trajanja koraka²⁷⁸.

4.1.2. Dvostruki zadatak

Pored toga što smo karakteristike hoda analizirali pri hodu bez zadatka (*Single Task*-hod bez zadatka), primenili smo i dvostruki zadatak (*Dual Task*-DT). Metodologija DT podrazumeva da se parametri hoda određuju u uslovima kada ispitanik dok hoda obavlja i neki dodatni zadatak. DT danas predstavlja „zlatni standard“ u istraživanjima hoda, jer se na ovaj način ispituje uloga kognitivnih funkcija na hod.

U fiziološkim uslovima čovek je u mogućnosti da obavlja više motornih radnji u isto vreme. Danas je uobičajeno je da se priča dok se upravlja motornim vozilom, ili i da se razgovara telefonom tokom hoda. Za istovremeno obavljanje ovih, tzv. „multiplih“ ili „dvostrukih“ zadataka, neophodno je angažovanje resursa CNS. Lundin- Olsson i saradnici su 1997. publikovali vrlo značajan rad u kojem su izneli zapažanje da je nemogućnost hoda i govora u isto vreme prediktivni faktor za pojavu padova u narednih 6 meseci²⁷⁹. Oni su tako definisali paradigmu koju su nazvali „*Stops Walking While Talking*“, čime se započela primena DT u istraživanjima hoda i ravnoteže. Na osnovu rezultata studije Lundin- Olssona pretpostavilo se da zadaci kompetitivno konkurišu za ove resurse, kao i da ti resursi nisu neograničeni. Neki ispitanici su mogli da obavljaju samo jedan zadatak, izbegavajući time preopterećenost „sistema“ za centralno procesiranje. Upravo zbog ograničenih kapaciteta jedan zadatak dobija prioritet nad drugim. Koji će zadatak imati prioritet u određenom trenutku, zavisi od zahteva i prirode zadatka, kao i uslova sredine u kojima se izvodi.

Implikacije studije Lundin- Olssona i saradnika bile su višestruke. Pored toga što je ustanovljena nova značajna paradigma u istraživačkom radu, prvi put je direktno pokazano da hod nije automatizovana radnja, već kompleksan proces koji zahteva aktivno i često svesno angažovanje kognitivnih resursa. Međuodnos hoda i sekundarnog zadatka postao je predmet brojnih istraživanja koja su usledila. Paradigma DT danas se upotrebljava u različitim varijantama kognitivnih, motornih, pa čak i tercijernih zadataka²⁴⁸, u istraživanju normalnog starenja i čitavom nizu bolesti i stanja. Danas vlada veliki interes za hod u neurodegenerativnim bolestima, kao važnim kliničkim aspektima bolesti.

Kod obolelih od PB u uslovima DT dolazi do produženja ciklusa hoda i skraćanja dužine koraka, te produženja faza ST i DS^{256-258, 280-282}. Dolazi i do povećanja CV svih parametara kao odraz izraženijeg varijabiliteta koraka^{249, 280, 282}. Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa ovim rezultatima. Kod obolelih od PB, pored toga što pri hodu bez zadatka postoji skraćenje dužine koraka (SL), u uslovima DT došlo je do značajnog pogoršanja varijabiliteta koraka (promene u CVCT, CVSL, CVST i CVDS).

Analizirali smo uticaj DT u podgrupama obolelih H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3. Kod ispitanika u stadijumu H&Y 1 postojala je značajna razlika jedino CVST u poređenju sa zdravim kontrolama. Uprkos tome što su na DT zabeležene značajne promene DS, CVCT, CVSL, CVST i CVDS ($p < 0,05$), nisu nađene razlike u poređenju sa zdravim kontrolama na istim zadacima.

Dobijeni rezultati potvrdili su da kod starijih zdravih osoba postoji značajan varijabilitet koraka u uslovima DT. Varijabilitet koraka postoji i u najranijim stadijumima PB (H&Y 1) pri hodu bez zadatka, ali prilikom DT promene parametara se ne razlikuju značajno u odnosu na zdrave. Već je ranije pomenuta studija Baltadjieva i saradnika²⁶⁰ u kojoj su istraživači ispitivali hod kod *de novo* dijagnostikovanih PB. Oni su našli značajna odstupanja parametara hoda u odnosu na zdrave. Ispitanici su u toj studiji bili znatno težeg stadijuma bolesti (H&Y $1,8 \pm 0,5$) u odnosu na naše (H&Y 1), a dodatno i nelečeni. U navedenom istraživanju analiziran je samo bazičan hod, bez primene metodologije dvostrukog zadatka. Nasuprot tome, naši ispitanici bili su u početnim stadijumima bolesti, i lečeni antiparkinsonicima, što može objasniti navedene rezultate.

U ispitivanjima hoda primenjuju se različiti modaliteti dvostrukog zadatka⁷⁷. Uloga dodatnog mentalnog zadatka u ispitivanjima hoda je da angažuje mentalne kapacitete, i na taj način smanji uticaj kontrole od strane kore velikog mozga na druge moždane strukture. Pažnja predstavlja domen kognicije od najvećeg značaja za bezbedan i efikasan hod. Lezak¹⁰⁹ definiše više aspekata pažnje: selektivna, usmerena, alternirajuća i podeljena. U istraživanjima hoda sa DT dominantno se angažuje podeljena pažnja koja se odnosi na sposobnost da se mentalne radnje istovremeno usmere na više zadataka. Ovaj aspekt pažnje igra važnu ulogu u hodu, naročito prilikom obavljanja kognitivnih zadataka. Prema vrsti zadatka i mentalnih procesa koji su neophodni za izvršenje zadatka, DT se može klasifikovati u pet različitih modaliteta. **Zadaci mentalnog praćenja (mental tracking)** najčešće je korišćen modalitet DT. Ovi zadaci zahtevaju zadržavanje informacije i njihovo mentalno procesuiranje¹⁰⁹, obično serijsko oduzimanje, brojanje u nazad i slično. U našem istraživanju primenjena je upravo ova

vrsta kognitivnog zadatka (ispitanici su zamoljeni da serijski oduzimaju „manje 7“ počevši od 100). Zadaci mentalnog praćenja zahtevaju usmerenu pažnju i brzinu u procesiranju informacija. **Zadaci reakcionog vremena** odnose se na merenje proteklog vremena između stimulusa i bihevioralnog odgovora. Obično se koriste za određivanje brzine procesuiranja, gde usporeno procesuiranje odražava deficit pažnje¹⁰⁹. **Zadaci diskriminacije i odlučivanja** zahtevaju selektivnu pažnju u odnosu na određeni stimulus ili karakteristiku stimulusa, kao i adekvatan odgovor na stimulus. Ovi zadaci koriste se kako bi se ispitala usmerena pažnja i kognitivna inhibicija¹⁰⁹. Primer je Strupova paradigma. **Zadaci radne memorije** obuhvataju zadatke upamćivanja određenog sadržaja. **Zadaci verbalne fluentnosti** podrazumevaju spontanu verbalnu produkciju ili verbalnu produkciju prema unapred zadatom ključu¹⁰⁹.

Pored kognitivnih, u ispitivanjima hoda koriste se i motorni zadaci, koji zahtevaju i manuelnu spretnost. Obično se od pacijenata zahteva da nose čašu napunjenu vodom, tacnu sa čašama ili bez čaša, i slično. U odnosu na kognitivne zadatke, ovde je pored angažovanja pažnje neophodna i vizuelna kontrola, odnosno kontrola motorike. Ovim dolazi do „vizuelne deprivacije“ trajektorije hoda na račun zadatka. Očekivano, što je zadatak kompleksniji, to je izraženiji i uticaj ovakvog DT na hod^{256, 259}.

Metod dvostrukog zadatka primenjuje se u studijama istraživanja hoda kod obolelih od PB, kao i zdravih. Nije razjašnjeno da li je veći stepen uticaja na parametre hoda postignut kognitivnim ili motornim zadacima. Mali broj istraživača bavio se ovim problemom odnosno njihovom distinkcijom. O'Shea nalazi sličan uticaj obe vrste zadataka na DT²⁵⁸, dok istraživanja novijeg datuma nalaze snažniji uticaj kognitivnog zadatka^{257, 259}. Kompleksnost zadatka nedvojbeno dovodi do izraženijeg pogoršanja svih parametara hoda^{256, 283}. Kako bismo ispitali uticaj modaliteta dodatnog zadatka na hod, u ovom istraživanju koristili smo više modaliteta DT. Prvi je klasični zadatak mentalnog praćenja (oduzimanje „manje 7“), dok je drugi zadatak bio motorni (ispitanici nose čašu napunjenu vodom). Pretpostavili smo da će efekat kombinovanog, kognitivnog i motornog zadatka zajedno, na parametre hoda biti izraženiji kada se poredi pojedinačno sa kognitivnim zadatkom i sa motornim zadatkom. Zato smo ispitanicima registrovali parametre hoda dok su istovremeno oduzimali „manje 7“ i nosili čašu napunjenu vodom. Potom smo ispitivali razliku u uticaju pojedinih zadataka na parametre hoda kod zdravih i obolelih. Ovakav metodološki pristup, koji podrazumeva primenu kombinovanog zadatka u ispitivanju hoda, predstavlja originalni doprinos ovog istraživanja u oblasti ispitivanja hoda kod obolelih od PB.

Za razliku od kognitivnog zadatka, kod zdravih ispitanika prilikom motornog zadatka nije došlo do značajne promene parametara CT, DS, CVSL i CVST u odnosu na hod bez zadatka ($p > 0,05$). Kognitivni zadatak imao je značajan uticaj na produženje CT, skraćenje SL, kao i na produženje ST i DS ($p < 0,05$). Na osnovu ovoga može se zaključiti da kognitivni zadatak u odnosu na motorni ima značajno jači i sveobuhvatniji uticaj na hod kod zdravih ispitanika.

Pod pretpostavkom da će se pri kombinovanom zadatku postići još veće kognitivno opterećenje, te tako i imati najveći uticaj na parametre hoda, poredili smo uticaj kognitivnog, motornog i kombinovanog zadatka kod obolelih od PB. Kognitivni zadatak u poređenju sa

hodom bez zadatka imao je kod zdravih ispitanika uticaj na istovetne parametre hoda kao i kognitivni zadatak: CT, DS, CVSL i CVST. Kada smo poredili kombinovani i kognitivni zadatak, kombinovani je imao značajno jači uticaj na skraćanje dužine koraka i produženje faze oslonca na obe noge. U odnosu na motorni zadatak, kombinovani zadatak imao je značajno veći uticaj na sve parametre. Na ovaj način pokazali smo se kombinovanim zadatkom postiže uticaj na DS fazu u odnosu na ostale zadatke.

Trajanje faze dvostrukog oslonca odnosno oslonca na obe noge (DS) može da se posmatra kao parametar posturalnosti, odnosno ravnoteže hoda, dok varijabilitet opisuje njegovu stabilnost. Produžen DS i CVDS ukazuje na narušavanje posturalnosti tokom hoda u PB. Motorni i kombinovani zadaci specifično utiču na DS kod obolelih od PB, ali ne i kod zdravih, tako da bi ovaj parametar pri motornom zadatku mogao biti od značaja u proceni hoda kod ovih bolesnika. Ovi rezultati mogli bi se objasniti i postojanjem „vizuelne deprivacije” koja se postiže pri izvođenju motornog zadatka. Radi ispravnog obavljanja zadataka ispitanik mora da gleda u čašu, čime „uklanja” pogled sa trajektorije hoda. Zbog toga dolazi do nestabilnosti u hodu koja se odražava kao produženo vreme faze dvostrukog oslonca. Bloem²⁴⁸ iznosi pretpostavku da kod obolelih od PB postoji defektna prioritizacija, što naziva „*Posture Second*“ strategijom. On objašnjava da se padovi kod obolelih od PB javljaju češće zato što se prioritet daje drugim zadacima u odnosu na hod. Mi pokazujemo da se kod kombinovanog zadatka, kada postoji „maksimalno“ kognitivno opterećenje, značajno produžava i faza DS. Prema Bloemu oboleli, za razliku od zdravih, prioritizuju zadatak nošenja čaše u odnosu na hod, što dovodi do povećane nestabilnosti hoda u uslovima DT. Istraživanja u kojima se ispitivao međusobni uticaj hoda i dvostrukog zadatka promenom prioritizacije (prvo usmerava pažnju na hod, bez obzira na drugi zadatak, a potom favorizuje ispravnost zadatka bez obzira na hod) pokazala su da tokom DT dolazi do poremećaja parametara hoda bez obzira na prioritizaciju^{257, 258, 282}.

4.1.3. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda

Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika obolelih od PB prosečne starosti $64,21 \pm 6,92$ godina, i edukacije u trajanju od $12,63 \pm 3,16$ godina. Žene su bile zastupljene sa 36% (ukupno 22), što je u skladu sa epidemiološkim studijama koje nalaze da je PB i do 1,5 puta češće zastupljena kod muškaraca²⁸⁴. Grupu zdravih kontrola činilo je 35 ispitanika prosečne starosti $63,45 \pm 7,75$ godina i edukacije $12,57 \pm 2,87$ godina, od kojih su žene bile zastupljene sa 54% (ukupno 19). U analizu nisu uključivani ispitanici koji su imali ukupni MMSE ≤ 24 , s obzirom da bi to ukazivalo na postojanje demencije. Ispitivane grupe nisu se statistički razlikovale u pogledu starosti, obrazovanja i polne strukture, što ovom istraživanju značajno doprinosi u pogledu validnosti tumačenja rezultata neuropsiholoških testiranja (Tabela 2). Grupa obolelih od PB podeljena je prema stadijumu bolesti po Hen i Jarovoj (H&Y) u tri podgrupe (H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3), od kojih je svaka imala po 20 ispitanika, koje se nisu međusobno razlikovale po godinama starosti i formalnog obrazovanja. Očekivano, značajne razlike između podgrupa postojale su u pogledu trajanja bolesti, težini motornih znakova na UPDRS III i dopaminergičkoj terapiji izraženoj kao ekvivalenti levodope (ELD), što je prikazano u

Tabeli 4. Ovako formirane podgrupe su u daljoj analizi poređene u odnosu na zdrave kontrole i međusobno.

Varijabilitet hoda postojao je i kod zdravih ispitanika u uslovima DT. Godine starosti kod zdravih bile su povezane sa izraženijim varijabilitetom koraka pri kognitivnom i kombinovanom zadatku. Kod obolelih od PB godine starosti korelirale su sa varijabilitetom koraka pri hodu bez zadatka, dok je u uslovima DT ova povezanost bila je jača. U ovoj grupi ispitanika postojala je i povezanost težine motornih znakova PB na UPDRS III i parametara varijabiliteta koraka.

Naši rezultati potvrđuju zapažanja drugih autora u ranijim studijama. U ranijim istraživanjima hoda kod zdravih, pokazano je da DT utiče na parametre varijabiliteta koraka. Kod mlađih ljudi redukuje se brzinu hoda, ali se drugi parametri ne menjaju značajno u uslovima DT²⁵⁵. Međutim, kod starijih DT značajno utiče na parametre hoda²⁶⁴. Dolazi do usporenja hoda i produženja ST i DS^{255, 258}, što je dalje povezano sa godinama starosti^{285, 286}. U nedavno publikovanoj meta- analizi²⁸⁷ promene parametara hoda u uslovima DT kod zdravih starih osoba predstavljale su dodatni faktor rizika za sledstvenu pojavu padova.

Počevši od Lundin- Olssonovog zapažanja da oboleli od PB imaju veći rizik od pada dok govore i hodaju u isto vreme (pomenuta paradigma „*Stops Walking While Talking*“) do današnjih dana, povezanost težine bolesti i varijabiliteta koraka bila je tema brojnih istraživanja. Značajan broj studija odnosio se na varijabilitet koraka kod obolelih od PB sa fluktuacijama terapijskog odgovora na levodopu i FOG^{255, 280, 288, 289}. Pokazano je da varijabilitet koraka koji u ovoj grupi obolelih postoji i tokom „on“ i tokom „off“ perioda, postaje izraženiji u uslovima DT, a samim tim i rizik od pada i povređivanja je veći.

4.1.4. Korelacije skorova na testovima kognicije i parametara hoda

Kognitivno oštećenje u PB danas se posmatra kao nezavisni nemotorni simptom PB koji u velikoj meri određuje funkcionalnost obolelog, kliničku sliku, kvalitet života i krajnji ishod bolesti²⁹⁰. Demencija koja se javlja kod obolelih vodeća je determinanta kraćeg životnog veka i kvaliteta života²⁹¹. Prva istraživanja na polju kognicije u PB doprinela su razvoju koncepta „supkortikalne“ demencije sa izraženom bradifrenijom i kognitivnom rigidnošću, kao znacima koji su donekle analogni motornim znacima PB- bradikinezijom i rigiditetom²⁹². Nešto kasnije usvojen je koncept frontalne egzekutivne disfunkcije, s obzirom da je kognitivni deficit koji se viđa kod obolelih od PB sličan onom koji se viđa kod oštećenja frontalnog režnja²⁹³. Pored simptoma uzrokovanih poremećajem dopaminergičke transmisije, oboleli od PB razvijaju i druge znakove demencije koji su dominantno kortikalnog porekla i odraz su poremećaja različitih neurotransmiterskih sistema, pre svega acetyl- holina¹⁰⁸.

Udruženi poremećaji hoda i kognicije značajno umanjuju funkcionalnu nezavisnost, tako da ne treba da čudi velika zainteresovanost za istraživanja na ovom polju. Međusobni odnos hoda i kognitivnog oštećenja je kompleksan i nedovoljno razjašnjen. Kognitivna disfunkcija predstavlja nezavistan faktor za pojavu padova kod starih, što je pokazano u nekoliko nedavno publikovanih prospektivnih populacionih studija^{82, 294}.

Povezanost i uticaj kognicije i poremećaja hoda zabeležena je i kod zdravih starijih osoba^{255, 282}. Na polju EF sa starenjem dolazi do pada sposobnosti rešavanja problema koji su povezani sa mentalnom fleksibilnošću, poremećaja kontrole inhibicije i kreativnog mišljenja⁷⁷. Saglasno provedenim istraživanjima, pokazali smo da kod zdravih postoji povezanost skorova na testovima egzekutivnih funkcija sa parametrima varijabiliteta koraka. Pogoršanje parametara hoda nije bilo povezano ni sa jednim drugim ispitivanim aspektom kognicije, a što ukazuje na to da kod normalnog starenja postoji povezanost egzekutivnih funkcija i parametara hoda.

Naši rezultati ukazuju na postojanje kognitivnih poremećaja kod obolelih od PB, pre svega u domenu egzekutivnih, vidno- prostornih i govornih funkcija. Ovakav nalaz je saglasan sa literaturnim navodima prema kojima se poremećaji kognicije javljaju kod obolelih, već u ranim stadijumima PB^{51, 106, 108, 121, 124, 128, 150, 295, 296}.

Za globalnu procenu kognicije u našoj studiji upotrebljeni su MMSE i Revidirana Adenbrukova skala (ACE- R). Za procenu egzekutivnih funkcija korišćeni testovi Baterija za procenu egzekutivnih funkcija (FAB) i Egzekutivni intervju (EXIT), koji su opšti testovi egzekutivnih funkcija. Statistički značajna razlika između grupa obolelih i zdravih postojala je za ukupne skorove MMSE ($28,60 \pm 1,68$ naspram $29,37 \pm 1,06$, $p < 0,05$) i FAB ($14,54 \pm 2,98$ naspram $16,6 \pm 1,80$, $p < 0,05$), granično za EXIT ($8,63 \pm 5,38$ naspram $7,83 \pm 4,59$, $p = 0,06$), dok se ukupni skor ACE- R nije značajno razlikovao između obolelih i kontrolne grupe zdravih ($87,73 \pm 8,74$ naspram $90,4 \pm 6,72$, $p > 0,05$). Postojala je jaka korelacija ukupnog skora ACE- R i MMSE ($r = 0,699$), kao i ukupnog ACE- R i FAB ($r = 0,745$). Koristeći predložene granične vrednosti za dijagnozu demencije na ACE- R (83 od 100 bodova), 28,3% (17 od 60) naših ispitanika obolelih od PB ispunjavali su kriterijume za demenciju. Ovakav nalaz je i očekivan ako se ima u vidu da ACE- R u poređenju sa MMSE u istraživanjima PB pokazuje značajno veću senzitivnost u postavljanju dijagnoze demencije^{121, 241, 296}.

Uprkos tome što analizirajući srednje vrednosti ukupnog skora ACE- R nije postignuta statistička značajnost razlike između grupe obolelih od PB i zdravih, statistička značajnost se postigla za vrednost Vidno- prostorne funkcije ($p < 0,05$). Fonemska fluentnost, iako se značajno razlikovala na FAB, nije se razlikovala na ACE- R, što može biti posledica različitog raspona skorovanja FAB (od 1 do 3), i ACE- R (od 0 do 7). U daljoj analizi stratifikovali smo uzorak obolelih prema stadijumu bolesti i poredili postignuća u pojedinim kognitivnim domenima. Subskorovi ACE- R koji se odnose na pažnju i orijentaciju, pamćenje i fonemsku fluentnost nisu se značajno razlikovali između podgrupa H&Y 1, H&Y 2, H&Y 3 i zdravih ispitanika. Govorne funkcije ACE- R, iako nisu bile značajano različite kada su se poredile grupe obolelih i zdravih, razlikovale su se između podgrupa obolelih i zdravih ($p < 0,05$). Niži skorovi pratili su viši stadijum bolesti, što je rezultat koji je i bio očekivan. Vrednost skora fonemske fluentnost iz ACE- R, značajno se razlikovao kada su se poredile grupa zdravih i podgrupe obolelih, ali razlika se nije dobila kada su poredene podgrupe H&Y međusobno ($p > 0,05$). Sa druge strane, postojale su značajne razlike i u kategorijalnoj fluentnosti između podgrupa H&Y 2 i H&Y 3 u poređenju sa zdravima, i međusobno ($p < 0,05$). Ovo može ukazivati na to da je divergentno mišljenje oštećeno već u ranoj fazi PB, kao i da će ova funkcija i imati trend pada sa progresijom bolesti. U pogledu skora govornih

funkcija nije postojala značajna razlika kada smo poredili obolele i zdrave ispitanike ($p < 0,05$). Mogući razlog je upravo to što ovo nije prominentno oštećena funkcija u PB, ali je poznato da različiti aspekti jezičkih funkcija mogu biti oštećeni. Međutim, kada se uzorak stratifikovao i podgrupe poredile međusobno i sa zdravima, postojala je statistički značajna razlika samo u podgrupama H&Y 2 i H&Y 3. Ovo ipak ukazuje na postojanje diskretne razlike u oštećenju jezičkih funkcija u različitim stadijumima bolesti. Uprkos tome što se često javljaju, postoji nesuglasica među autorima u vezi govornih funkcija u PB¹³⁸ i značaja njihovog uticaja na globalnu kogniciju obolelih od PB. Zanimljiva je pretpostavka da su poremećaji jezika i govora kod obolelih od PB posledica oštećenja „*pragmatskih*“ komponenti jezika^{103, 143}. Pragmatika jezika odnosila bi se na adekvatnu upotrebu jezika kako bi se efikasno ostvarila funkcija govora, što bi opet bio aspekt egzekutivnih funkcija u produkciji govora¹⁰³. Postignuća na testovima za procenu vidno- prostornih funkcija u okviru ACE- R značajno su se razlikovala između obolelih i zdravih, kao i među podgrupama PB. To je i očekivano, jer se suptilno oštećenje ovih funkcija javlja u PB, i to obično u najranijim fazama bolesti^{157, 297}. Uprkos tome što se poremećaji pamćenja često javljaju kod obolelih od PB²⁹⁸, u našem istraživanju nismo našli signifikantan poremećaj pamćenja na ACE- R kod obolelih od PB kada se grupa poredila sa zdravim vršnjacima, niti kada su se podgrupe poredile međusobno. Za ovakav nalaz može imati nekoliko objašnjenja, koja se tiču pre svega metodologije rada, odnosno primenjivane su kognitivne skrining tehnike u ovom slučaju, a ne specifični testovi za procenu pojedinačnih aspekata pamćenja.

Ukupni skor MMSE dobro je korelirao sa ukupnim skorovima drugih testova kognicije, kako u grupi ispitanika obolelih od PB, tako i kod zdravih. U grupi obolelih ostvarena je jaka korelacija sa ukupnim skorovima FAB ($r = 0,650$), EXIT ($r = -0,675$) i ACE- R ($r = 0,704$). U grupi zdravih povezanost ukupnih skorova MMSE i FAB bila je granično jaka ($r = 0,588$), umereno jaka sa ukupnim EXIT ($r = -0,458$) i jaka sa ukupnim ACE- R ($r = 0,771$). Povezanost između ukupnih skorova pomenutih testova je rezultat preklapanja, nastao kao posledica senzitivnosti testova za detekciju kognitivnog oštećenja.

FAB je globalni test procene EF koji je često korišćen u istraživanjima hoda u PB. Pokazano je da postignuća na FAB dobro koreliraju sa postignućima na testovima globalne kognicije kao što su MMSE i MDRS, kao i sa testovima egzekutivnih funkcija (TMT A i B, Viskonsinski test sortiranja karata, fonemska i kategorijalna fluentnost)²⁹⁹. Mi smo potvrdili saglasnost ovog testa sa drugim testovima kognicije. U grupi obolelih od PB ukupni skor FAB je dobro korelirao sa MMSE ($r = 0,650$) i ACE- R ($r = 0,747$), kao i sa testovima fonemske ($r = 0,605$) i kategorijalne fluentnosti ($r = 0,590$).

Ukupni skor FAB značajno je bio niži u grupi obolelih od PB ($p < 0,05$) nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Analizirajući subskorove FAB, oboleli od PB su u poređenju sa zdravima imali statistički značajno lošije skorove na zadacima fonemske fluentnosti, motornih serija i programiranja, konfliktnih naloga i autonomnog ponašanja ($p < 0,05$), dok razlika nije postojala za subskorove Konceptualizacija i Kontrola inhibicije ($p > 0,05$). Kada su se poredile podgrupe H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3, nije postojala statistička razlika između H&Y 1 i zdravih, dok je u kasnijim stadijumima ukupni skor FAB bio značajno niži kako je bolest bila u kasnijim stadijumima. Pogoršanje subskorova FAB Konceptualizacija, Motorne serije i Autonomno ponašanje pratili su progresiju bolesti.

Skorovi na testu EXIT značajno su se razlikovali između grupe obolelih i zdravih, međutim statistička značajnost se izgubila kada su se poredile podgrupe obolelih. Mogući razlog za ovo je nesenzitivnost samog testa, kao i nedovoljno velik uzorak kada su u pitanju ovako definisane grupe. Ipak, iako je EXIT gruba mera pokazatelja egzekutivnih funkcija, ove rezultate možemo tumačiti kao još jednu potvrdu povezanosti egzekutivnih funkcija i narušenog hoda kod PB.

U daljoj analizi posmatrana je povezanost skorova na testovima kognitivnih funkcija i parametara hoda analizirana je kod zdravih i obolelih. Kod zdravih se ova povezanost ogledala u korelaciji srednje jačine subskora Konceptualizacija iz FAB i parametara CVCT i CVSL pri hodu bez zadatka, dok ni za jedan drugi parametar na motornom, kognitivnom i kombinovanom zadatku statistički značajna korelacija nije utvrđena.

Za razliku od grupe zdravih ispitanika, povezanost kognicije i hoda bila je značajno izraženija kod obolelih od PB. Postojala je povezanost ukupne dobijene vrednosti na ACE- R i njegovih subskorova sa pogoršanjem parametara hoda. Ovo se ne odnosi samo na hod bez zadatka, već i na hod sa motornim, kognitivnim i kombinovanim zadatkom. Slično je bilo sa MMSE kod kojeg ukupni skor kod obolelih od PB nije bio povezan jedino sa hodom bez zadatka, dok je sa svim drugim ispitivanim modalitetima hoda dobijena povezanost. Ovo ističe značaj primene ACE-R i MMSE testiranja kod ovih bolesnika, i potvrđuju da globalno oštećenje kognicije može imati uticaj na poremećaj parametara hoda kod PB.

Da bismo analizirali u kojoj meri su poremećaji kognicije povezani sa poremećajima hoda u različitim stadijumima bolesti, ispitivali smo korelacije postignuća kognitivnih testova u podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3. U svim podgrupama postojala je povezanost EF i pažnje, pamćenja, govornih i vidno- prostornih funkcija na ACE- R, i parametara hoda (Tabele D, E i F u Prilogu 2). Ova povezanost bila je izraženija u uslovima izvođenja dvostrukog zadatka. U podgrupama H&Y 1 i H&Y 2 korelacije su bile jače u domenima EF, s tim što se u svim podgrupama isticala fonemska fluentnost kao test koji je najjačom vezom bio srazmeran sa pogoršanjem parametara varijabiliteta hoda. U podgrupi H&Y 3, pored povezanosti EF sa parametrima varijabiliteta hoda, značajna je bila i povezanost skorova na testovima pamćenja i vidno- prostornih funkcija sa parametrima varijabiliteta kojima se opisuje ravnoteža (DS i CVDS). Varijabilitet parametara hoda kod obolelih u stadijumu H&Y 3 kakav se profilisao kod naših ispitanika, uklopio se u obrazac neamnestičkog oblika MCI koji predlaže Verghese³⁰⁰. Uz faktore brzine, skraćenje SL, značajan je poremećaj varijabiliteta (CVCT, CVSL i CVST, $p < 0,05$), a koji opet snažno koreliraju sa postignućima na testovima fonemske fluentnosti i pamćenja.

Detaljnijom analizom uticaja egzekutivnih funkcija na karakteristike hoda bez zadatka kod celokupne grupe obolelih od PB, na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da poseban uticaj na hod kod PB ima sposobnost formiranja koncepta i fonemska fluentnost, kao važan pokazatelj divergentnog mišljenja, dok konfliktne nalozi, odnosno razmatranje alternativa kao i kontrola inhibicije nemaju značaja.

Kada se razmatraju egzekutivne funkcije moraju se u obzir uzeti i pažnja i radna memorija. Kod obolelih od PB postoje poremećaji jednostavne automatizovane pažnje, ali i kompleksne pažnje koja zahteva značajno veće mentalno angažovanje. Kompleksna pažnja podrazumeva procenu podeljene pažnje, usmerene pažnje i vigiliteta, inhibiciju odgovora,

testove radne memorije i mentalnu fleksibilnost¹⁰⁹. U poređenju sa zdravim vršnjacima, oboleli od PB imaju slabija postignuća na TMT B^{113, 114, 116-118}, kao i drugim testovima podeljene pažnje, planiranja, inhibicije odgovora, radne memorije, mentalne fleksibilnosti i apstraktnog rezonovanja^{110, 112, 113, 120, 158}.

Testovima verbalne fluentnosti ispituje se sposobnost organizacije mišljenja u zadacima koji imaju veći broj rešenja ili dogovora, što zahteva mentalnu fleksibilnost. Ovi testovi zahtevaju pretraživanje mentalnog leksikona i prizivanje određenih leksičkih jedinica, pa se smatraju i testovima semantičkog pamćenja. Verbalna fluentnost determinisana je sa jedne strane opštim verbalnim faktorom koji zavisi od integriteta leve hemisfere, a sa druge strane inicijative, spontanosti i mentalne fleksibilnosti za prelazak sa zadatka fonemske na kategorijalne fluentnosti¹²³. Testovi verbalne fluentnosti često su korišćeni za procenu egzekutivnih funkcija kod obolelih od PB, ali i u ispitivanju uticaja kognicije na hod, kao kognitivni zadaci u metodologiji primene dvostrukog zadatka.

Pored EF, sa parametrima hoda korelirali su i drugi aspekti kognitivnog funkcionisanja. Tako su niži skorovi na testovima vidno- prostornih funkcija, pamćenja i govornih funkcija na ACE- R bili povezani sa izraženijim varijabilitetom koraka kod obolelih od PB. Ovo ukazuje da na hod nemaju značaja samo EF kao najprominentnije u kognitivnom profilu PB, nego i ostali aspekti kognicije kao što su pamćenje i jezičke funkcije. Dobijeni rezultati nameću zaključak da je od velikog značaja svakako i primena kognitivnih skrining tehnika bez obzira što one spadaju u grube mere procene kognicije.

Više autora našlo je povezanost poremećaja vidno- prostornih funkcija sa poremećajima hoda kod starijih zdravih osoba i osoba obolelih od PB^{136, 246, 301}. Domellof nalazi značajnu vezu između aksijalne zahvaćenosti u PB sa poremećajima pamćenja i vidno- prostornih funkcija³⁰². Vidno- prostorne funkcije podrazumevaju niz kognitivnih procesa koji služe za obradu vizuelnih informacija. One podrazumevaju prepoznavanje oblika (npr. lica), konstrukcione sposobnosti (crtanje figure), prepoznavanje boja (imenovanje boja) i prostornu analizu (mogućnost da se više objekata i njihovi odnosi percipiraju u istom vidnom polju), a pažnja ima značajnu ulogu i u procesiranju vidno- prostornih informacija. Kortikalne regije koje su uključene u vidno- prostorni procesing su okcipitalna, parijetalna i temporalna kora, što je potvrđeno i studijama neuroimidžinga¹³⁵. Brojna istraživanja potvrdila su postojanje oštećenja vidno- prostornih funkcija kod obolelih od PB, i to na testovima procene pravca linija^{114, 116, 120, 136}, prepoznavanju lica¹³⁴, diskriminaciji oblika¹³⁴, rezonovanju¹¹⁴, konstrukciji bloka^{111, 136} i precrtavanju figure^{111, 130}.

Pamćenje kod obolelih od PB nije oštećeno u toj meri kao u AB. U PB se radi o dominantno frontalnom oštećenju pamćenja koji podrazumeva oštećenu evokaciju, uz očuvanu rekogniciju. Oboleli od PB zato imaju poremećaj slobodnog prisećanja, ali za razliku od AB imaju značajnu korist od semantičkog ključa¹³¹⁻¹³³. Deficit selektivne pažnje takođe ometa zadržavanje podataka koji su presudni za rešavanje kognitivnih zadataka, uprkos tome što je sticanje i prizivanje informacija očuvano. Čak i kada ne postoji mnestički deficit, oboleli od PB imaju probleme u memorisanju redosleda događaja koji su se odigrali u neposrednoj prošlosti. Na taj način se gubi vremenska organizovanost i mogućnost planiranja

u neposrednoj budućnosti, a radnje počinju da se obavljaju manje ili više stereotipno¹²³. Deficit eksplicitnog pamćenja u PB prediktivni je faktor za razvoj demencije u PB¹²⁹. Ipak, treba imati u vidu i da je uzorak u ovom istraživanju bio suviše mali da bi se donosili validni zaključci ove vrste, i da ovakva istraživanje treba svakako nastaviti.

Pored toga što su rezultati istraživanja pokazali da kod obolelih od PB u odnosu na zdrave vršnjake postoji značajno izraženiji poremećaj kognicije, pokazano je i to da je pogoršanje kognicije povezano sa pogoršanjem parametara kojima se opisuje varijabilitet hoda. Ova povezanost bila je još izraženija u uslovima DT.

Hod je proces koji zahteva stalno angažovanje motivacije, egzekutivnih funkcija i pažnje u cilju procene unutrašnjih i spoljašnjih uticaja⁷⁷. U istraživanjima se egzekutivne funkcije i pažnja konzistentno povezuju sa varijabilitetom hoda ne samo kod obolelih od PB, već i kod zdravih. Watson i saradnici u longitudinalnoj populacionoj studiji nalaze da su slabija postignuća na testovima globalne kognicije, poremećaj pamćenja i EF kod zdravih ispitanika udružena sa značajno manjom brzinom hoda nakon godinu dana³⁰³. Sa pojavom padova dobro korelira i brzina hoda kod zdravih, obolelih od AB i PB³⁰⁴. I pojava FOG-a se povezuje sa izraženijim poremećajem EF³⁰⁵, kao i sa bržom progresijom kognitivnog deficita u prospektivnim studijama²⁴⁷.

Uticaj egzekutivnih funkcija i pažnje na hod obolelih od PB dokumentovan je brojnim istraživanjima u kojima je korišćena metodologija DT^{251, 255, 257-259, 280, 282, 306, 307}. Poremećaji EF povezani su sa varijabilitetom koraka kod obolelih od PB, što potvrđuju i ovde navedeni rezultati. Kao najsenzitivniji test u ispitivanjima povezanosti EF i poremećaja hoda pokazala se fonemska fluentnost, koja je snažno korelirala u svim stadijumima PB. Zanimljiva je korelacija CVDS, kojim se opisuje poremećaj ravnoteže hoda, i fonemske fluentnosti koju smo dobili u H&Y 3 podgrupi. Amboni nalazi da kod obolelih od PB sa FOG postoji značajna korelacija CVDS sa stadijumom bolesti (H&Y) i težinom motornih simptoma i vidno-prostornih funkcija²⁴⁶, što se ovim nalazom može potvrditi.

Poznato je da je hod kontrolisan od strane frontalnih kognitivnih mreža čija funkcija je modulirana od strane senzornih asocijativnih regija parijetalnog i okcipitalnog korteksa. Postoji više neuropsiholoških teorija koje objašnjavaju mehanizam uticaja dvostrukog zadatka na hod. Najšire su prihvaćene teorije deobe kapaciteta (*Capacity Sharing*), teorija uskog grla ili sažimanja (*bottle neck*) i model multiplih resursa (*Multiple Resource Model*)⁷⁷.

Teorija deobe kapaciteta temelji se na pretpostavci da su resursi kognicije ograničenog kapaciteta, te da se istovremenim angažovanjem mentalnih procesa na dva zadatka postižu lošiji rezultati. Ova teorija pretpostavlja da se pažnja usmerava na jedan od zadataka koji je u tom trenutku prioritetan, što se naziva prioritizacija. Ovo se dešava čak i u uslovima kada su oba zadatka dobro uvežbani, odnosno visoko automatizovani³⁰⁸. Rezultati zato mogu biti trojaki: DT će dovesti do smanjenja brzine hoda hoda, grešaka u izvođenju drugog zadatka, ili do istovremenog usporenja hoda i grešaka na zadatku.

Teorija uskog grla pretpostavlja da ako dva zadatka dele isti centralni procesor, prilikom izvršavanja dva simultana zadatka doći će do usporavanja procesiranja, odnosno

stvaranja „uskog grla“ u obradi informacija. Procesiranje drugog zadatka biće odloženo dok se ne obavi prvi³⁰⁹.

Teorija multiplih resursa zasniva se na pretpostavci da izvršenje jednog zadatka zahteva više resursa kore velikog mozga, odnosno angažuje se više različitih populacija neurona. Dva različita zadatka mogu neometano da se obavljaju sve dok se angažuju različiti resursi, odnosno ne postoji preklapanje angažovanih resursa. Kapacitet resursa zavisi od frontalne kognitivne rezerve, koja opet zavisi od starenja, vrste patologije i ekstenzivnosti patološkog procesa²⁴⁶.

Pored prethodno opisanih mehanizama koji su nespecifični, postoje i mehanizmi interakcije hoda i kognicije koji su specifični za PB. Ovi mehanizmi su povezani sa oštećenjem funkcije bazalnih ganglija i poremećaja njihove funkcije u obavljanju automatizovanih procesa.

Analogno teoriji deobe kapaciteta, postoji ograničen kapacitet automatskih procesa (*automaticity*). Kapacitet automatskih procesa odnosi se na sposobnost da se izvode precizni pokreti bez voljne kontrole, egzekutivne kontrole ili aktivnog usmeravanja pažnje na pokret³¹⁰. Ovi kapaciteti su kod obolelih od PB sniženi, tako da dolazi do većeg oslanjanja na kapacitete kognicije, a samim tim i do većeg opterećenja centralnog procesora⁷⁷.

Povezanost i uticaj kognicije ispitivan je kod dementnih osoba i kod osoba sa MCI. Pokazano je da oštećenje mnestičkih funkcija značajno utiče na performanse hoda, a dementne osobe sa poremećajima hoda imaju i učestalije padove. Povezanost stepena kognitivnog oštećenja i varijabiliteta koraka nađena je u nekoliko do sada publikovanih istraživanja^{264, 311}. Verghese u velikoj longitudinalnoj populacionoj studiji nalazi da su poremećaji hoda dobar prediktivni faktor za razvoj kognitivnog poremećaja kod nedementnih starih osoba³⁰⁰. Razvijajući ovu teoriju, isti autori ispitivali su poremećaje hoda kod osoba sa MCI. Grupa MCI imala je značajno sporiji hod u odnosu na zdrave kontrole. Kod amnestičkog tipa MCI varijabilitet koraka ogledao se i povećanjem CVSL i CVST, dok je kod neamnestičkog tipa bio prisutan još i značajan poremećaj ST, kadenca i DS. Autori svrstavaju parametre hoda u tri grupe koje nazivaju „faktorima“:

- Faktori brzine (brzina hoda, dužina koraka),
- Faktori ritma (kadenca, faze ST i DS),
- Faktori varijabiliteta (CVSL, CVST, CVDS).

U kontekstu ove klasifikacije parametara, oboleli sa mnestičkom disfunkcijom imali bi pored usporenja hoda i značajan poremećaj ritma hoda, dok bi u neamnestičkom tipu izraženiji bio varijabilitet koraka.

Fronto- supkortikalni krugovi objedinjuju motorne, kognitivne i limbičke funkcije. Degeneracija BG dovodi do dopaminergičke disfunkcije i oštećenja motornih i kognitivnih krugova koji se projektuju u PFK. U prilog uloge bazalnih ganglija u DT govori i činjenica da

antiparkinsonici dovode do poboljšanja postignuća na DT²⁸⁸. Međutim, treba imati u vidu da postoje i nedopaminergički mehanizmi kontrole hoda. Drugi neurotransmiterski sistemi, kao što su serotoninergički, noradrenergički i holinerški, imaju veliki značaj u genezi hoda³¹². Disfunkcija ovih sistema značajno doprinosi patologiji hoda obolelih od PB³¹³, ali i razvoja kognitivnih poremećaja²⁹². Shodno ovome, ne treba da začudi što se uticaj DT na hod očituje i kod optimalno lečenih osoba^{257, 258, 281, 282}. U tom kontekstu treba posmatrati i uticaj nedopaminergičkih struktura na izvođenje dvostrukog zadatka.

Svako ciljno usmereno kretanje zahteva voljno generisanje motornih obrazaca u kori velikog mozga, što podrazumeva niz kompleksnih procesa. Obrasci hoda formiraju se u PFK koji se preko SMA projektuje u retikularnu formaciju moždanog stabla. Retikulospinalni trakt verovatno ima ključnu ulogu u pripremi pokreta, odnosno u anticipatornom posturalnom prilagođavanju sa ciljem efikasnog izvođenja pokreta uz očuvanje ravnoteže⁶². Za izvođenje hoda neophodna je i vizuelna kontrola, naročito u uslovima kada postoje prepreke na trajektoriji hoda, kada je sa svakim korakom neophodno prilagođavanje uslovima sredine. Vizuelne informacije obrađuju se u posteriornom parijetalnom korteksu formirajući „*telesnu shemu*“, koja podrazumeva percepciju sopstvenog tela u prostoru⁷⁸. Uz pomoć telesne sheme formira se radna memorija neophodna za efikasno izvođenje pokreta⁷⁹. U procesima neurodegeneracije dolazi do oštećenja veza parijetalnog i frontalnog korteksa, pa tako i do grešaka u anticipatornim funkcijama frontalnog režnja što rezultuje poremećajima hoda. Verovatno ova, tzv. „*fronto- vizuo- spacijalna mreža*“²⁴⁶, predstavlja regulatorni centar za brzinu i varijabilitet hoda, tj. parametre dinamičke stabilnosti. Ona takođe određuje i adaptacione mehanizme motornog ponašanja, u prilikama kada dolazi do promene uslova spoljašnje sredine. Studije neuroimidžinga podržavaju ove pretpostavke. Frontoparijetalna atrofija i snižen metabolizam te regije povezan je sa parametrima varijabiliteta hoda, pojavom FOG-a i padovima³¹⁴. U drugoj studiji³¹⁵ smanjenje dužine koraka povezano sa smanjenjem volumena hipokampusa, dok je varijabilitet dužine koraka (CVSL) povezan sa hipometabolizmom.

Agosta i saradnici koristeći voxel- based morfometriju (*Voxel Based Morphometry-VBM*) u studiji strukturnog imidžinga nisu našli značajnu kortikalnu atrofiju kod obolelih od PB sa MCI³¹⁶, već značajnu povezanost oštećenja frontoparijetalne, frontotemporalne bele mase i korpusa kalozuma. Nasuprot tome, atrofiju dorzolateralnog prefrontalnog i parijetalnog korteksa Kostić i saradnici su našli u grupi obolelih od PB sa FOG³¹⁷. Kod istih ispitanika oštećenje globalne kognicije i egzekutivnih funkcija koreliralo je sa težinom i učestalosti epizodičnih poremećaja hoda. Na osnovu ovoga može se zaključiti da su fronto- parijetalne neuronske mreže odgovorne za procese egzekutivnih funkcija, pažnje i kortikalne kontrole hoda. Strukturnim oštećenjem, ili prekidom integriteta asocijativnih puteva može se objasniti efekat kognicije i dvostrukog zadatka na parametre hoda. Uticaj DT na hod kod kognitivno oštećenih osoba značajno je veći u odnosu na zdrave kontrole^{235, 251, 318-320}. Isto tako, težina kognitivnog deficita povezana je sa lošijim postignućima na DT^{246, 320}. Sa druge strane, i kompleksnost dodatnog zadatka takođe utiče na parametre hoda^{235, 320}. Do sada je u više istraživanja ispitivan uticaj pojedinih faktora na DT kod obolelih od PB. Grupa iz Njukasl²⁸⁸ utvrdila je da težina motornih znakova na UPDRS III korelira sa pogoršanjem parametara hoda u uslovima DT tokom „off“ perioda. Pored uticaja težine bolesti, pokazano je da su

promenama hoda pri DT takođe podložniji stariji bolesnici^{245, 286}, kao i da medikacija levodopom pozitivno utiče na poboljšanje svih parametara^{254, 288}. Sa druge strane, postoje i istraživanja koja osporavaju značajnost uticaja izvođenja DT na parametre hoda kod obolelih od PB³²¹.

4.1.5. Korelacija skorova na skalama za procenu depresivnosti i parametara hoda

Depresivni poremećaji danas su prepoznati kao uobičajeni psihijatrijski komorbiditet u PB koji značajno doprinose motoričkoj, kognitivnoj, funkcionalnoj i socijalnoj onesposobljenosti, značajno umanjujući kvaliteta života obolelih od PB¹⁶¹. Ovi poremećaji mogu da se jave kao izolovana stanja, ili udruženi sa drugim poremećajima.

Depresija je nešto zastupljenija kod žena obolelih od PB, kao i mlađih od 55 godina^{165, 181}. U nekim istraživanjima težina depresije korelira sa ranijim početkom PB i stepenom kognitivnog oštećenja, a kod starijih i sa većim stepenom funkcionalne onesposobljenosti⁴⁶. Do sada nije ustanovljen karakteristični profil depresije u PB, iako se neki simptomi kao što su anksioznost, disforija i iritabilnost znatno češće javljaju kod obolelih od PB, dok su samooptuživanje, osećanje krivice i suicidnost ređi^{13, 177, 178}.

Procenu depresivnosti vršili smo pomoću Hamiltonove skale depresivnosti (HAM- D) i Bekove skale depresivnosti (BDI II). Vodiči MDS preporučuju upravo ove dve skale za skrining depresije u PB¹⁸³, i predlažu granične skorove koje smo uvažili u analizi dobijenih podataka. Uzimali smo 11/12 za skrining depresije na HAM- D, i 13/14 za tešku depresivnu epizodu, dok smo za BDI II uzimali 9/10 za skrining i 14/15 za tešku depresivnu epizodu¹⁹⁷. Četvrtina (25%) obolelih od PB imalo je značajno izraženu depresivnost na HAM- D, od kojih je većina (18%) ispunjavalo kriterijume za tešku depresivnu epizodu. Prema BDI II kriterijume za postavljanje dijagnoze depresije ispunjavalo je 34% ispitanih bolesnika, a 28,5% zadovoljavalo je kriterijume za veliku depresivnu epizodu. Postignuća na testovima za procenu depresivnosti nisu se značajno razlikovala između H&Y 1 i H&Y 2 i grupe zdravih, dok se kod ispitanika u H&Y 3 stadijumu značajno razlikovala u odnosu na zdrave kontrole i H&Y 1. Depresivnost je bila povezana sa težinom motornih simptoma na UPDRS III (HAM- D $r=0,604$, BDI II $r=0,620$), kao i sa H&Y stadijumom bolesti po (HAM- D $r=0,489$, BDI II $r=0,479$).

Postoje kontroverze u pogledu primene ove dva testa za procenu depresivnosti^{322, 323}, s obzirom da korelacije postignuća na ova dva testa koreliraju od slabih do veoma jakih u različitim studijama. Zbog toga su razlike rezultata koje smo dobili na HAM- D i BDI II bile očekivane. Ove razlike se objašnjavaju strukturom i sadržajem skala, kao i metodologijom. HAM- D je intervju kod kojeg skorovanje zavisi od procene i iskustva ispitivača, dok je BDI II test samoprocene kojim ispitanik treba da oceni subjektivni doživljaj svojih tegoba. Zbog toga se ove dve skale često kombinuju, i tada se postiže visoka specifičnost i senzitivnost u postavljanju dijagnoze³²³.

Dobijeni rezultati saglasni su sa epidemiološkim studijama većeg obima. Depresija je najčešći nemotorni simptom PB, sa prevalencijom između 20 i 60%⁴⁶. U jednoj meta- analizi prevalencija velike depresive epizode, male depresive epizode i distimije bila je 17, 22 i 13%³²⁴. Treba imati u vidu da se dijagnoza depresije postavlja klinički, na osnovu

sturturisanog intervjua, a skale procene depresije su korisno pomoćno sredstvo u dijagnostici. Nepouzdanost skala depresije u postavljanju dijagnoza ilustruju japanski autori³²⁵, koji su na uzorku od 105 obolelih od PB depresiju na BDI II našli kod 40 ispitanika (38%) uzimajući kao kriterijum skor 13/14, ali je samo kod 5 dijagnostikovana velika depresivna epizoda na osnovu intervjua.

Depresivnost je značajno izraženija u odmaklom stadijumu bolesti, što potvrđuju i ovi rezultati. Depresija u PB može da se javi u bilo kojem stadijumu, kao izolovana ili udružena sa drugim psihijatrijskim poremećajima. Premorbidno se takođe javlja češće kod obolelih od PB nego u ostaloj populaciji¹⁶³. U epidemiološkim studijama pokazano je i to da, iako su simptomi izraženiji u težim stadijumima PB, progresija depresije ne prati linearno progresiju motorne onesposobljenosti^{162, 166}. Depresija je češća u hipokinetskim oblicima PB, kod kojih je dominantna aksijalna zahvaćenost i poremećaji hoda, nego u hiperkinetskim sa dominantnim tremorom^{45, 164, 165}.

Patogeneza depresije u PB i nije u potpunosti rasvetljena. Fenotipska ekspresija verovatno je rezultat udruženog uticaja bioloških, neurohemijskih i socijalnih faktora¹⁷¹. Ipak, sve su brojniji dokazi da se neurodegenerativni proces igra važnu ulogu u patogenezi depresije kod obolelih od PB. Neuroanatomske i patohistološke studije pokazuju da dolazi do rane degeneracije struktura moždanog stabla: locus coeruleus, VTA i dorzalnih jedara raphe mesencephali¹⁵. Posledično ovome u PB postoji poremećaj funkcije ne samo dopaminergičkih, već i serotoninergičkih i noradrenergičkih projekcija u bazalne ganglije i korteks, kao i oštećenje funkcije orbitofrontalnog režnja¹⁷². Kod depresivnih pacijenata sa PB postoji i snižen metabolizam glukoze u limbičkoj kori i medijalnom talamusu⁵⁶, kao i gubitak volumena bele mase frontalnog režnja i limbičkih struktura³²⁶. Petrović i saradnici su opisali i značajno veću zapreminu vaskularnih lezija periventrikularne bele mase i bazalnih ganglija u odnosu na nedeprativne PB i zdrave kontrole³²⁷.

Sa druge strane, depresija u PB može biti i „*reaktivna*“, kao rezultat nakon saznanja o svojoj bolesti i budućoj onesposobljenosti. Zastupljenost depresije kod obolelih od PB je veći u poređenju sa obolelima od drugih hroničnih bolesti sa sličnom stepenom fizičke onesposobljenosti¹⁷⁴.

Kada se analizirala povezanost skorova skala za procenu depresije sa parametrima hoda, u grupi zdravih nije utvrđena značajna korelacija ukupnog skova HAM- D ni sa jednim parametrom, kako pri hodu bez zadatka, tako i u uslovima DT. Nasuprot HAM- D, ukupni skor BDI II se pokazao kao značajno senzitivniji. Viši skorovi BDI II korelirali su sa pogoršanjem parametara hoda pri hodu bez zadatka. Ova povezanost bila je izraženija u uslovima DT.

U grupi ispitanika obolelih od PB oba testa korelirali su sa pogoršanjem parametara hoda pri hodu bez zadatka u podgrupama H&Y 1 i H&Y 2. Ove korelacije su bile jače u uslovima DT u obe podgrupe. Nasuprot ovome, u podgrupi H&Y 3 povezanost skorova na testovima za procenu depresije i parametara hoda nije postojala pri hodu bez zadatka, već samo u uslovima DT.

Na osnovu dobijenih rezultata možemo doneti određene zaključke o povezanosti hoda i depresivnosti. Kod zdravih ispitanika bolju senzitivnost pokazao je BDI II. Pri hodu bez zadatka ukupni skor BDI II korelirao je sa skraćanjem koraka, a pri motornom zadatku sa parametrima varijabiliteta koraka (CVCT, CVSL i CVST). U grupi obolelih korelacije koje smo dobili koristeći dve skale za procenu depresivnosti (HAM- D i BDI II) i parametara hoda nisu se bitno razlikovali. Skorovi su korelirali sa skraćanjem dužine koraka, kao i izraženijim parametrima varijabiliteta koraka. Pri motornom i kognitivnom zadatku značajnije korelacije su se ostvarile sa SL, CVCT, CVSL, CVST i CVDS. Slična povezanost zabeležena je i kod kombinovanog zadatka.

Značajan uticaj depresivnih simptoma na hod kod zdravih pokazan je u istraživanju Brandlera³²⁸, u kojoj su ispitivane karakteristike hoda kod 610 nedementnih i nedepresivnih ispitanika starijih od 70 godina. Pri hodu bez zadatka simptomi depresije bili su povezani sa smanjenjem brzine hoda, SL, CVSL i CVST. Svaki bod više na Gerijatrijskoj skali depresije odgovarao je smanjenju brzine koraka za 2,98cm/s i skraćanju dužine koraka za 2,39cm.

Lord i saradnici ispitivali su karakteristike hoda kod 122 obolela od PB i 184 zdravih kontrola³²⁹. Brzina hoda bila je manja kod depresivnih ispitanika u obe grupe, ali značajnije u grupi obolelih od PB. Uticaj depresije na varijabilnost hoda bila je značajna kod obolelih koji su imali postignućima na Gerijatrijskoj skali depresije veći ili jednak 5. Autori predlažu kritičan „prag“ depresije za efekat na parametre hoda. Dodatno se može opisati i studija Radovanovića i istraživača beogradske grupe³³⁰, gde su poređeni pacijenti bez PB, ali sa dijagnozom depresije, sa zdravim kontrolama. Depresivni oboleli imali su značajno izraženiji varijabilitet hoda u odnosu na zdrave i nedepresivne obolele. Primenjeni su kognitivni, motorni i kognitivni zadatak. Parametri varijabiliteta hoda bili su izraženiji pri svim modalitetima DT. U uslovima kombinovanog zadatka varijabilitet koraka bio je najveći.

Depresivnost se takođe povezuje i sa povećanim rizikom od padova kod obolelih od PB³³¹. Uz to, depresija značajno utiče i na kognitivno funkcionisanje, i češća je u PB sa posturalnim poremećajima u odnosu na obolele sa dominantnim tremorom¹⁶⁵.

4.1.6. Korelacija skorova Skale apatije i parametara hoda

Apatija je posle depresije najzastupljeniji bihevioralni poremećaj u PB. Prevalencija apatije u PB kreće se između 17 i 70%^{200, 201}. Simptomi apatije i depresije u PB često su udruženi. U studiji beogradske grupe⁴⁶ na 360 obolelih od PB izolovana apatija bez depresije registrovana je kod 23% obolelih, a samo kod 4,4% izolovana depresija bez apatije. Depresija udružena sa simptomima apatije nađena je kod 37%, a 35% obolelih nije imalo kliničke znake niti depresije, niti apatije. U našem istraživanju 15% ispitanika (9 od 60) imalo je simptome apatije koji nisu bili udruženi sa klinički relevantnom depresijom, dok je 18% (11 od 60) imalo udružene simptome apatije i depresije. Depresija bez apatije bila je prisutna kod svega 6 ispitanika (10%), dok 26 ispitanika (43,3%) nisu imali simptome niti apatije, niti depresije. Kada smo ukupne skorove AS korelirali sa drugim kliničkim i neuropsihološkim parametrima, dobili smo slabu povezanost sa UPDRS III ($r= 0,383$), i dosta jaku povezanost sa ukupnim skorovima HAM- D ($r= 0,547$) i BDI II ($r= 0,551$), kao i ukupnog rezultata HAM- A ($r= 0,459$). U grupi zdravih vršnjaka skorovi apatije bili sličnom jačinom povezani

sa skalama depresije i anksioznosti, ali su dobro korelirali i sa ukupnim skorovima testova kognitivnih funkcija (ACE- R, MMSE, FAB, EXIT). Ipak, kod obolelih od PB nismo dobili korelaciju apatije sa testovima kognicije.

Sindrom apatije podrazumeva čitav niz bihevioralnih, emocionalnih i kognitivnih simptoma, kao što su gubitak interesovanja, manjak inicijative, nezainteresovanost, povlačenje u sebe i zaravnjenje afekta. Uprkos tome što je jedan od vodećih uzroka onesposobljenosti u PB, ovaj sindrom je većinom neprepoznat. Uzrok tome je što se simptomi apatije često preklapaju sa drugim poremećajima, pre svega depresijom i kognitivnim poremećajima.

Prema dosadašnjim saznanjima ukupna prevalencija apatije u PB kreće se između 17 i 70%^{200, 201}, a kao izolovanog sindroma u odsustvu depresije od 5 do 33%⁴⁶. U studiji beogradske grupe⁴⁶ u kohorti od 360 obolelih od PB izolovana apatija bez depresije registrovana je kod 23% obolelih, a samo kod 4,4% izolovana depresija bez apatije. Depresija udružena sa simptomima apatije nađena je kod 37%, a 35% obolelih nije imalo kliničke znake niti depresije, niti apatije. U našem istraživanju 15% ispitanika (9 od 60) imalo je simptome apatije koji nisu bili udruženi sa klinički relevantnom depresijom, dok je 18% (11 od 60) imalo udružene simptome apatije i depresije. Depresija bez apatije bila je prisutna kod svega 6 ispitanika (10%), dok 26 ispitanika (43,3%) nisu imali simptome niti apatije, niti depresije.

Ukupni skorovi na Skali apatije (AS) bili su značajno viši u svim stadijumima bolesti u poređenju sa zdravim kontrolama. U grupi obolelih statistički značajna razlika postojala je između grupe ispitanika sa najblažim stadijumom bolesti (H&Y 1) i zdravih, kao i između H&Y 2 i H&Y 3. Uvažavajući preporuke MDS, kao granični skor za klinički relevantnu apatiju uzeli smo 13/14²²⁹. Klinički značajnu apatiju imalo je 20 od 60 obolelih od PB (33,3%), i 4 zdrava ispitanika (11,4%).

Kada smo ukupne skorove AS korelirali sa drugim kliničkim i neuropsihološkim parametrima, dobili smo slabu povezanost sa UPDRS III ($r= 0,383$), i dosta jaku povezanost sa ukupnim skorovima HAM- D ($r= 0,547$) i BDI II ($r= 0,551$), kao i ukupnim skorom HAM- A ($r= 0,459$). U grupi zdravih vršnjaka skorovi apatije bili su sličnom jačinom povezani sa skalama depresije i anksioznosti, ali su dobro korelirali i sa ukupnim skorovima testova kognitivnih funkcija. Kod obolelih od PB nismo dobili korelaciju apatije sa testovima kognicije.

Značajno je reći da rezultati pokazuju i to da se apatija javlja još u najranijim stadijumima bolesti, a simptomi depresije u kasnijim. Pokazano je i da ukupni skor apatije dobro korelira sa ukupnim skorovima na skalama depresije i anksioznosti, a kod zdravih još i sa ukupnim skorovima na testovima kognitivnih funkcija. U studiji Žiropađe i saradnika⁴⁶ apatija je bila povezana sa ranijim H&Y stadijumima bolesti, aksijalnom zahvaćenošću, nižim ukupnim skorom MMSE i višim dozama levodope, dok se depresija javlja u kasnijim stadijumima i u mlađoj životnoj dobi.

Ovakvi rezultati govore u prilog različitih patogenetskih mehanizama nastanka apatije i depresije. Činjenica da se apatija javlja u najranijim stadijumima PB, kao i da težina simptoma apatije prati pogoršanje motornih znakova bolesti, upućuju na dopaminergičku

disfunkciju kao patofiziološku osnovu apatije. Postoje mišljenja da u genezi apatije značajnu ulogu igraju strukture mezencefalona. Tako se apatija često javlja posle duboke moždane stimulacije suptalamičkog jedra kao permanentan simptom, dok su depresivnost i anksioznost prolazni³³². Ova pojava naziva se sindrom dopaminske apstinencije (*dopamine withdrawal syndrome*), i smatra se da je izazvana mezolimbikom dopaminergičkom denervacijom³³³. Levy³³⁴ predlaže poremećaj funkcionisanja fronto- supkortikalnih krugova, sa tri podtipa u zavisnosti od lokalizacije morfološke lezije: emocionalno- afektivni, kognitivni i auto-aktivacija, s tim što postoji i mogućnost preklapanja i kombinovanja simptoma, što zavisi od lokalizacije i veličine lezije.

Analizirana je i povezanost ukupnih skorova AS i parametara hoda kod zdravih i obolelih od PB. U grupi zdravih ukupni skor AS korelirao je jedino sa CVSL pri kognitivnom zadatku. U grupi obolelih od PB ukupni skor AS korelirao je sa pogoršanjem parametara hoda pri hodu bez dodatnog zadatka, a korelacije su bile jače u uslovima DT. Za razliku od H&Y 1 i H&Y 2, u podgrupi H&Y 3 pri hodu sa kombinovanim zadatkom ukupni skor AS bio je povezan i sa parametrima kojima se opisuje i ravnoteža (DS i CVDS), no ovaj nalaz nije specifičan samo za nalaz apatije.

Ovakav obrazac povezanosti apatije sa parametrima varijabiliteta koraka u uslovima DT uklapa se u koncept Verghesea³⁰⁰, u kojem su tzv. faktori varijabiliteta (CVCT, CVSL i CVST) prisutni u neamnesticom tipu MCI. Ukupni skor AS dobro je korelirao sa ukupnim skorovima testova kognitivnih funkcija naših ispitanika (ACE- R, MMSE, FAB i EXIT), što može da dovede do zaključka da apatija i egzekutivne funkcije utiču na hod preko zajedničkih mehanizama. Navedena tvrdnja ima uporište u ranijim istraživanjima. Levy³³⁴ smatra da je apatija posledica poremećaja funkcionisanja fronto- supkortikalnih krugova, sa tri podtipa u zavisnosti od lokalizacije morfološke lezije: emocionalno- afektivni, kognitivni i auto-aktivacija, s tim što postoji i mogućnost preklapanja i kombinovanja simptoma, što zavisi od lokalizacije i veličine lezije. Pored dopaminergičkog sistema u nastanku apatije mogli bi od značaja da budu i drugi neurotransmiterski sistemi²⁶³. Simptomi apatije povezani su sa globalnim kognitivnim padom u PB⁴⁶, i padom postignućima egzekutivnih funkcija, fonemske i kategorijalne fluentnosti i pamćenja^{200, 210, 335}. Apatija, kognitivno propadanje i halucinacije javljaju se češće i ranije u hipokinetskom obliku PB²⁰⁷, koju karakteriše i starija životna dob, duže trajanje i težina bolesti, kao i izraženiji kognitivni deficit.

U kontekstu uticaja dopaminergičkih struktura na motivacione mehanizme, treba uzeti u obzir toničku i fazičku aktivnost dopamina (DA). Aktivacija PFK obavlja se endogenim pejsmejkerima čime se obezbeđuje konstantan nivo osnovne dopaminergičke aktivnosti¹⁰². Ovakva „tonička“ aktivacija CNS putem DA kod čoveka izaziva osećaj odmornosti, vigilnosti i spremnosti za akciju¹⁰³. Neke od ćelija aktiviraju se sinhronizovano u grupama od 3 do 6 akcionih potencijala u trajanju od oko 100ms, što se naziva „fazička“ dopaminergička aktivnost, i ima značaj u kognitivnim procesima. Tonička faza verovatno je neophodna za ostvarivanje fazičke, ali je isto tako moguće da su dve faze nekada funkcionalno antagonističke. Izvesnu ulogu u regulaciji toničke i fazičke dopaminergičke aktivnosti verovatno ima glutamat posredstvom glutaminergičkih receptora na dopaminskim ćelijama strijatuma¹⁰³.

Dujardinova²⁶³ smatra da bi pored dopaminergičkog sistema u nastanku apatije mogli da učestvuju i drugi neurotransmiterski sistemi. Simptomi apatije povezani su sa globalnim kognitivnim padom kod obolelih od PB⁴⁶, i egzekutivnom disfunkcijom u AB³³⁶. Sa druge strane, u jednoj longitudinalnoj studiji apatija je bila snažan prediktor razvoja kognitivne disfunkcije u PB³³⁵.

Studije funkcionalnog imidžinga³³⁷ pokazuju da snižen metabolizam desnog lateralnog orbitofrontalnog režnja, donjeg lateralnog prefrontalnog korteksa i zadnjih režnjeva malog mozga snažno koreliraju sa apatijom i depresivnošću obolelih od PB. Međutim, studije strukturalnog imidžinga u kojima je korišćena VBM nisu našle atrofiju korteksa ovih struktura, već gubitak zapremine bele mase frontalnih režnjeva³²⁶. To bi značilo da depresija i apatija u PB nisu simptomi povezani sa oštećenjem diskretnih anatomskih struktura sive mase, već nastaju kao rezultat oštećenja kortiko- supkortikalnih neuronskih krugova.

4.1.7. Korelacija skorova skale anksioznosti i parametara hoda

Anksioznost je nemotorni znak PB koji je često udružen sa depresijom i apatijom. Brown²¹⁴ predlaže podelu PB na četiri podtipa, u zavisnosti od koegzistencije anksioznosti i depresije: dominantno anksiozni (22% obolelih), udruženi anksiozni i depresivni (8,6%), dominantno depresivni (9%) i podtip bez ili sa minimalnim znakovima (60%). Anksioznost se javlja i pre razvoja motornih znakova PB. Oboleli od PB u našem istraživanju nisu imali značajno izraženiju anksioznost u odnosu na zdrave (oboleli $7,48 \pm 6,90$, zdravi $6,94 \pm 5,69$, $p > 0,05$). Međutim, kada se grupa zdravih stratifikovala prema stadijumu bolesti, značajna razlika postojala je u stadijumima H&Y 2 i H&Y 3 ($p < 0,05$).

Za procenu težine simptoma anksioznosti u našoj studiji koristili smo HAM- A. Ova skala ne spada u red „preporučenih“ od strane eksperata MDS, već je jedna od „predloženih“, s obzirom da nije urađena validacija nijedne druge skale anksioznosti u PB⁴⁹. U istraživanju grupe beogradskih autora pokazano je da je HAM- A pouzdan instrument za skrining depresije u PB, sa zadovoljavajućom saglasnošću rezultata između različitih ispitivača (*Interrater Reliability*)³³⁸. U uzorku od 360 nedementnih obolelih od PB anksioznost je konstatovana kod 37,8%, i dobro je korelirala sa težinom motornih simptoma, depresivnošću i ženskim polom, a nađena je slaba korelacija sa obrazovanjem, dužinom trajanja bolesti i ekvivalentima levodope (LED).

Koristeći graničnu vrednost 11/12 za skrining klinički značajne anksioznosti⁴⁹, rezultati pokazuju da je 20% obolelih od PB klinički anksiozni. Anksioznost je snažno korelirala sa simptomima depresivnosti na HAM- D i BDI II ($r = 0,835$, $0,629$) i težinom motornih simptoma na UPDRS III ($r = 0,624$). Nije dobijena značajna povezanost između pola, obrazovanja i dužine trajanja bolesti. Anksioznost nije bila značajno izraženija ni u grupi obolelih od PB (zdravi $6,94 \pm 5,69$, oboleli $7,48 \pm 6,90$, $p > 0,05$). Međutim, kada se grupa obolelih analizirala u odnosu na stadijum bolesti, značajna razlika postojala je između H&Y 2 i zdravih, H&Y 3 i zdravih, kao i između H&Y 2 i H&Y 3 ($p < 0,05$).

Kada smo analizirali povezanost anksioznosti i parametara hoda, u grupi zdravih postojala je obrnuto srazmerna korelacija ukupnog skora HAM- A sa CVST i CVDST pri hodu bez zadatka ($r = 0,300$, $0,369$), dok se u uslovima izvođenja DT nisu dobile značajnije

korelacije. U grupi obolelih od PB postojala je srednje jaka povezanost anksioznosti sa varijabilitetom koraka u PB, koja je bila izraženija u uslovima DT.

Poznato je da anksioznost značajno pogoršava motorne znake i simptome PB^{221, 222}. Ona se dovodi u vezu sa poremećajima hoda i diskinezijama^{223, 224}, kao i fluktuacijama odgovora na levodopu^{222, 225}. Anksioznost i depresivnost karakteristični su za nemotorni „off“ period, kada zbog privremenog prestanka dejstva levodope dolazi do pogoršanja nemotornih simptoma PB^{226, 227}. Nemotorni „off“ se obično javlja istovremeno sa motornim „off“, kada iz istog razloga dolazi do pogoršanja motornih znakova^{227, 228}.

Simptomi anksioznosti često se javljaju i pre razvoja motornih znakova PB. Pokazano je i da osobe sa povećanom anksioznošću imaju veći rizik od oboljevanja od PB²¹⁵. Ona značajno utiče na kvalitet života već u ranim stadijumima, a sve je izraženija kako bolest napreduje⁴⁷⁻⁴⁹. Iako u PB mogu da se jave svi oblici anksioznog poremećaja, najčešći su panični ataci, generalizovani anksiozni poremećaj i socijalna fobija. Prevalencija i incidencija anksioznih poremećaja u PB nisu poznati, ali se smatra da oko 40% obolelih od PB tokom trajanja bolesti ima ozbiljne simptome anksioznosti³³⁹.

Anksioznost je često udružena sa depresijom kod obolelih od PB³⁴⁰. Uzimajući u obzir udruženost anksioznosti i depresije u PB, Brown²¹⁴ predlaže četiri podtipa „Anxiety Related“ tipa poremećaja:

1. Izolovani anksiozni, kod 22% obolelih,
2. Anksiozno- depresivni, kod 8,6%,
3. Izolovani depresivni, kod 9%,
4. Bez bihevioralnog poremećaja, kod 60,4%.

Postoji značajno preklapanje simptoma anksioznosti i sa drugim nemotornim poremećajima koji se uobičajeno javljaju u PB, kao što su autonomni simptomi, lako zamaranje, kognitivne smetnje i poremećaji spavanja²²⁹.

Do sada je predloženo više mogućih mehanizama patogeneze anksioznosti u PB. Prva mogućnost je da se anksioznost javlja kao deo kliničke slike depresije, s obzirom da anksiozno- depresivni poremećaj postoji kod polovine depresivnih. Sa druge strane, anksioznost nastaje kao izolovani nemotorni simptom koji nastaje kao rezultat specifičnih patoloških procesa u PB²¹⁴. Anksioznost može da se javi i „reaktivno“ kao fiziološka psihička reakcija na povećan nivo stresa²¹⁹ usled razvoja onesposobljavajućih znakova i simptoma bolesti, što dalje vodi u povlačenje i socijalnu fobiju. Kod obolelih PB anksioznost je povezana sa poremećajima hoda i diskinezijama. FOG epizode i „off“ periodi često su praćeni anksioznim simptomima (nemotorni „off“), i to najčešće napadima panike.

Sve više je dokaza da su anksiozni poremećaji nastaju zbog poremećaja dopaminergičke transmisije²¹⁶. Postoje istraživanja koja povezuju nastanak socijalne fobije u PB sa poremećajem transmisije preko D2 receptora²¹⁷. Funkcionalnim imidžing studijama ustanovljen je snižen dopaminergički imput u amigdaloidna jedra kod obolelih od PB sa anksioznošću²¹⁸, za šta postoje dokazi i na životinjskim modelima³⁴¹. Iako funkcija bazalnih ganglija u nastanku bihevioralnih poremećaja nije poznata, utvrđena je povezanost sniženog

preuzimanja dopamina u ventralnom strijatumu depresivnih i anksioznih pacijenata³⁴². U prilog tome govori i činjenica da se motorni znakovi javljaju tek kada se izgubi 70% dopaminergičkih ćelija, a anksiozni poremećaji obično i ranije.

Poremećaji kontrole impulsa (*Impulse Control Disorders- ICD*) su grupa anksioznih poremećaja koji se javljaju kao neželjena dejstva dopaminergičke terapije. ICD se definišu kao nemogućnost da se odoli porivu, nagonu ili iskušenju da se uradi nešto što može da šteti drugima¹⁸⁰. Klinčki se ispoljava u vidu nekontrolisanih, manje ili više repetitivnih stereotipnih radnji koje kratkotrajno dovode do olakšanja, zadovoljstva ili osećaja nagrade, nakon čega sledi osećaj krivice i kajanja³⁴³. Poremećaji koji se najčešće sreću su patološko kockanje, patološka kupovina, prejedanje i hiperseksualnost, a u novije vreme i prekomerna upotreba Interneta. Punding (*Punding*) podrazumeva patološki hobizam (sakupljanje, sortiranje, fascinacija uređajima i sl.). Dopaminski disregulacioni sindrom predstavlja oblik zavisnosti od dopaminergičkih lekova, kada pacijent nekontrolisano i na svoju ruku uzima prekomerne doze lekova, obično levodope.

Smatra se da ICD nastaje kao posledica prekomerne stimulacije D3 dopaminskih receptora. Ovi receptori najzastupljeniji su u ventralnom strijatumu, strukturi koja se povezuje sa sklonošću ka zloupotrebi supstranci i bolestima zavisnosti³⁴⁴. Neergolinski dopaminski agonisti pramipeksol i ropinirol, koji imaju visok afinitet upravo za ove receptore, najčešće dovode do pojave ICD. Postepeno ukidanje ovih lekova, uz uvođenje levodope, po pravilu dovodi do ublažavanja i potpunog povlačenja ovih simptoma³⁴⁵.

4.1.8. Parenhimski ultrazvuk

Postojanje polja pojačanog ultrazvučnog signala (hiperehogenosti) SN je nalaz karakterističan za PB, uključujući i nasledne oblike. Signifikantna hiperehogenost, veća od $0,19\text{cm}^2$ nalazi se kod više od 90% obolelih^{346, 347}. Nalaz je pozitivan i kod 10% zdravih, ali sa većim rizikom za kasnije oboljevanje od PB.

Veličina hiperehogenosti SN značajno je veća kontralateralno od prezentacije znakova PB³⁴⁸. Veličina polja hiperehogenosti kod obolelih koji imaju obostranu hiperehogenost, korelira sa bilateralnim rigiditetom, ali ne i sa drugim znakovima bolesti³⁴⁹. Veličina hiperehogenosti SN ne menja se sa napredovanjem bolesti³⁴⁷.

Snimanje je obavljeno kod 25 obolelih od PB prosečne starosti $62,52 \pm 7,44$ godine, i kod 34 zdrave kontrole starosti $63,05 \pm 7,49$ godina. Kod dva obolela (8%) i kod jednog zdravog (2%) snimanje nije moglo da se obavi zbog nepenetrantnog koštanog prozora, te su oni isključeni iz dalje analize. Signifikantna hiperehogenost nađena je kod 18 obolelih (78,2%) i 4 zdrava (17,3%), $p < 0,05$. Veličina hiperehogenosti direktno je srazmerno korelirala godinama starosti ispitanika 42,9%.

Veličina hiperehogenosti bila je povezana sa H&Y stadijumom bolesti ($r = 0,503$), s tim što je hiperehogenost sa desne strane nešto jače korelirala u odnosu na levu (desno $r = 0,481$, levo $r = 0,344$). Uočili smo i povezanost hiperehogenosti SN i sa težinom motornih

znakova na UPDRS III (0,376). Hiperehogenost SN sa desne strane značajno je jače korelirala sa skorom UPDRS III u odnosu na levu ($r= 0,424\%$, naspram $r= 0,215$).

Hiperehogenost SN sa desne strane bila je povezana sa parametrima varijabiliteta hoda pri hodu bez zadatka, i u uslovima DT.

U dostupnoj literaturi nema podataka vezanih za transkranijalni parenhimski ultrazvuk i karakteristike hoda u PB. Do sada nisu dokazani klinički korelati PB i hiperehogenosti SN. Ipak, u našem istraživanju veličina hiperehogenosti korelirala je sa stadijumom bolesti i težinom motornih znakova. Hiperehogenost SN nije specifičan marker PB, jer se nalazi i u drugim neurodegenerativnim bolestima kao što su multipla sistemska atrofija³⁴⁷, vaskularnom parkinsonizmu³⁵⁰, kortikobazalnoj degeneraciji³⁵¹ i demencije Levijevih tela³⁵². Kao marker neurodegeneracije SN parenhimski ultrazvuk SN zato ima visoku diferencijalno dijagnostičku vrednost koja je u rangu sa specifičnošću i senzitivnošću SPECT metode³⁵³. Nalaz unilateralne ili bilateralne hiperehogenosti SN signifikantne površine kod asimptomatskih pacijenata neki autori posmatraju kao pretklinički nalaz poremećaja funkcije dopaminergičkog sistema³⁴⁷.

Prilikom tumačenja rezultata moraju se uzeti u obzir i nedostaci našeg istraživanja. Uzorak obolelih od PB je mali, tako da se zaključci u vezi povezanosti nalaza hiperehogenosti SN i kliničkih parametara moraju posmatrati sa izvesnom rezervom. Postoje i drugi metodološki nedostaci. Kod većine ispitanika ista osoba radila je neurološki i ultrazvučni pregled, što značajno umanjuje objektivnost ovih nalaza.

5. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata koji smo dobili, može se zaključiti sledeće:

1. Klinički parametri (starost, trajanje bolesti i težina motornih znakova) povezani su sa narušavanjem parametara hoda kod obolelih od PB.
 - a) Varijabilitet koraka postoji i kod zdravih ispitanika. U uslovima dvostrukog zadatka varijabilitet postaje izraženiji.
 - b) Kod obolelih od PB varijabilitet koraka značajno je izraženiji u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Uticaj dvostrukog zadatka na varijabilitet koraka izraženiji je kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.
 - c) Godine starosti ispitanika koreliraju sa povećanim varijabilitetom koraka u grupi zdravih, kao i u grupi obolelih. Korelacija godina starosti i varijabiliteta je snažnija u obe grupe, kada se izvodi dvostruki zadatak tokom hoda.
 - d) Dužina trajanja bolesti korelira sa varijabilitetom koraka kod obolelih od PB.
 - e) Težina motornih znakova bolesti na skali UPDRS III korelira sa povećanim varijabilitetom koraka kod obolelih od PB. Korelacije su više izražene kada se izvodi dvostruki zadatak tokom hoda.
 - f) Kognitivni zadatak značajnije utiče na parametre varijabiliteta koraka (CVCT i CVSL), dok motorni i kombinovani zadatak specifično dovode do pogoršanja ravnoteže hoda (prikazano kroz DS i CVDS) kod obolelih od PB.
2. Niža postignuća na testovima za procenu kognitivnih funkcija povezana su sa pogoršanjem varijabiliteta koraka.
 - a) Kod obolelih od PB značajno su niža postignuća na testovima egzekutivnih funkcija kod obolelih od PB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.
 - b) Egzekutivne funkcije koreliraju sa varijabilitetom hoda kod zdravih i obolelih od PB.
 - c) Sa progresijom PB beleže se i niža postignuća na testovima egzekutivnih funkcija.
 - d) Niža postignuća na testovima pamćenja, pažnje i orijentacije, kao i testovima vidno- prostornih funkcija koreliraju sa parametrima hoda kod pacijenata sa posturalnom nestabilnošću.

3. Viši skorovi na skalama depresivnosti, apatije i anksioznosti u grupi obolelih od PB povezani su sa pogoršanjem parametara hoda.
 - a) Depresivnost se javlja kod obolelih od PB u uznapredovalim stadijumima bolesti.
 - b) Simptomi depresivnosti koreliraju sa varijabilitetom koraka kod zdravih i obolelih od PB.
 - c) Korelacija depresivnosti i varijabiliteta koraka izraženija je u uslovima dvostrukog zadatka.
 - d) Apatija se javlja u najranijem stadijumu PB.
 - e) Apatija je povezana sa izraženijim varijabilitetom koraka kod zdravih i obolelih od PB.
 - f) U uslovima izvođenja dvostrukog zadatka postoji jača povezanost apatije i varijabiliteta koraka.
 - g) Anksioznost je izraženija u kasnijim stadijumima bolesti, i dobro korelira sa stepenom motorne onesposobljenosti.
 - h) Viši skorovi na skali za procenu anksioznosti koreliraju sa izraženijim varijabilitetom koraka kod obolelih od PB.

4. Postoji povezanost nalaza transkranijalnog parenhimskog ultrazvuka mozga sa karakteristikama hoda obolelih od Parkinsonove bolesti.

6. LISTA SKRAĆENICA

AB- Alchajmerova bolest	HAM- D- Hamiltonova skala za procenu depresije
ACE- R- revidirana Adenbrukova skala	IC- Initial Contact
AS- skala apatije	ICD- Impulse Control Disorder
BDI II- Bekova skala depresije	ICD- impulse control disorder
CNS- centralni nervni sistem	LB- Lewy body
CT- Cycle Time	MCI- mild cognitive impairment
CV- koeficijent varijacije	MDS- Movement Disorders Society
DA- dopamin	MLR- mezencefalična lokomotorna regija
DLPFK- dorsolateral prefrontal cortex	MMSE- Mini- Mental State Examination
DLT- Demencija Luijevih tela	PB- Parkinsonova bolest
DS- Double Support Time	PDD- Parkinson's disease dementia
DSM IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	PFK- prefrontal cortex
DT- dvostruki zadatak	PPN- pedunkulo-pontino jedro
EF- egzekutivne funkcije	SL- Stride Length
ELD- ekvivalent levodope	SMA- suplementarna motorna area
FAB- Baterija za procenu egzekutivnih funkcija	SN- substantia nigra
FOG- freezing of gait	SNC- pars compacta substantiae nigrae
GC- Gait cycle	ST- Swing Time
GP- globus pallidus	UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale
H&Y- Hen i Jar skala	VBM- Voxel- based Morphometry
HAM- A- Hamiltonova skala za procenu anksioznosti	VTA- ventralna tegmentalna area

7. LITERATURA

1. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 2.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
4. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Mar;55(3):259-72.
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature.* 1957 Nov 30;180(4596):1200.
6. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr.* 1960 Dec 15;38:1236-9.
7. Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1964:SUPPL 232:1-55.
8. Bjorklund A, Dunnett SB. Fifty years of dopamine research. *Trends Neurosci.* 2007 May;30(5):185-7.
9. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16;276(7):374-9.
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427-42.
11. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE, Steck AJ, Fehling C, Bell MA. Levodopa in Parkinsonism: potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N Engl J Med.* 1972 Jan 6;286(1):8-14.
12. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):5-15.
13. Kostić V. Parkinsonova bolest i parkinsonizam; Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1998.
14. Ozansoy M, Basak AN. The central theme of Parkinson's disease: alpha-synuclein. *Mol Neurobiol.* 2013 Apr;47(2):460-5.
15. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
16. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Apr 15;27(5):597-607.

17. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord.* 2012 Jan;27(1):8-30.
18. Ulusoy A, Di Monte DA. Alpha-synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: experimental, pathogenetic, and therapeutic implications. *Mol Neurobiol.* 2013 Apr;47(2):484-94.
19. 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 Jun;12(6):359-66.
20. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013 Jan;28(1):8-13.
21. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003 Sep 11;39(6):889-909.
22. Tolleson CM, Fang JY. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. *Discov Med.* 2013 Jan;15(80):61-6.
23. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010 Dec;23(4):228-42.
24. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord.* 2013 Jan;28(1):31-40.
25. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012 Apr;46(1):1-18.
26. Double KL, Ben-Shachar D, Youdim MB, Zecca L, Riederer P, Gerlach M. Influence of neuromelanin on oxidative pathways within the human substantia nigra. *Neurotoxicol Teratol.* 2002 Sep-Oct;24(5):621-8.
27. Mochizuki H, Yasuda T. Iron accumulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2012 Dec;119(12):1511-4.
28. Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Nov;21(11):1806-23.
29. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2013 Apr;62(5):803-19.
30. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Jan;28(1):24-30.
31. Bove J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2012 Jun 1;211:51-76.
32. Jankovic J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology.* 1994 Nov;44(11):2006-14.
33. Fang F, Chen H, Feldman AL, Kamel F, Ye W, Wirdefeldt K. Head injury and Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord.* 2012 Nov;27(13):1632-5.
34. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai.* 2011 Jun;94(6):749-55.
35. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58.

36. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1987;2(2):73-91.
37. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1991 Feb;41(2 (Pt 1)):202-5.
38. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):968-75.
39. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):464-74.
40. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013 Jan 15;80(3):276-81.
41. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 Spring;13(2):187-96.
42. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003 Sep;16(3):178-83.
43. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug 1;54(3):363-75.
44. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004 Sep;17(3):120-6.
45. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):585-9.
46. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic VS. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 May;18(4):339-42.
47. 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 May 15;25(7):838-45.
48. Goetz CG. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S104-9.
49. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord.* 2011 Feb 15;26(3):484-92.
50. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology.* 2009 Mar 31;72(13):1121-6.
51. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005 Oct;20(10):1255-63.

52. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):837-44.
53. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13):1017-22.
54. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990 Oct;40(10):1529-34.
55. Lewis SJG. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2005;76(3):343-8.
56. Liu P, Feng T, Wang YJ, Zhang X, Chen B. Clinical heterogeneity in patients with early-stage Parkinson's disease: a cluster analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011 Sep;12(9):694-703.
57. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):16-34.
58. MDS TF. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003 Jul;18(7):738-50.
59. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70.
60. Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G. Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1991 May;103(1):51-4.
61. Takakusaki K. Forebrain control of locomotor behaviors. *Brain Res Rev.* 2008 Jan;57(1):192-8.
62. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1483-91.
63. Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Oct;83(10):979-85.
64. Hagglund M, Borgius L, Dougherty KJ, Kiehn O. Activation of groups of excitatory neurons in the mammalian spinal cord or hindbrain evokes locomotion. *Nat Neurosci.* 2010 Feb;13(2):246-52.
65. Gervasio S, Farina D, Sinkjaer T, Mrachacz-Kersting N. Crossed reflex reversal during human locomotion. *J Neurophysiol.* 2013 May;109(9):2335-44.
66. McCrea DA, Rybak IA. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev.* 2008 Jan;57(1):134-46.
67. Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience.* 1984 Jul;12(3):669-86.

68. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000 Sep;123 (Pt 9):1767-83.
69. Rolland AS, Karachi C, Muriel MP, Hirsch EC, Francois C. Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1648-56.
70. Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunculopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):11-23.
71. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tande D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2010 Aug;120(8):2745-54.
72. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage*. 2008 Jan 15;39(2):786-92.
73. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):59-72.
74. Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother*. 2009 Feb;9(2):279-90.
75. Dunbar MJ, Tran MA, Whelan PJ. Endogenous extracellular serotonin modulates the spinal locomotor network of the neonatal mouse. *J Physiol*. 2010 Jan 1;588(Pt 1):139-56.
76. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Ahlman JR, Zimmerman GJ, Maeda G, Pearlstein RD. Concentrations of indoleamine metabolic intermediates in the ventricular cerebrospinal fluid of advanced Parkinson's patients with severe postural instability and gait disorders. *J Neural Transm*. 1997;104(4-5):451-9.
77. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):329-42; quiz 472.
78. Massion J. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol*. 1992;38(1):35-56.
79. Marigold DS, Drew T. Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J Neurophysiol*. 2011 May;105(5):2457-70.
80. Earhart GM. Dynamic control of posture across locomotor tasks. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1501-8.
81. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1474-82.
82. Mirelman A, Herman T, Brozgol M, Dorfman M, Sprecher E, Schweiger A, et al. Executive function and falls in older adults: new findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. *PLoS One*. 2012;7(6):e40297.
83. Rosso AL, Studenski SA, Chen WG, Aizenstein HJ, Alexander NB, Bennett DA, et al. Aging, the central nervous system, and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Nov;68(11):1379-86.

84. Perry J. Gait analysis : normal and pathological function. Thorofare, NJ: SLACK; 1992.
85. Whittle M. Gait analysis : an introduction. 3rd ed. Edinburgh ; New York: Butterworth-Heinemann; 2003.
86. Murray MP, Drought AB, Kory RC. Walking Patterns of Normal Men. *J Bone Joint Surg Am.* 1964 Mar;46:335-60.
87. Andriacchi TP, Ogle JA, Galante JO. Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements. *J Biomech.* 1977;10(4):261-8.
88. Otis JC, Burstein AH. Evaluation of the VA-Rancho Gait Analyzer, Mark I. *Bull Prosthet Res.* 1981 Spring;10-35:21-5.
89. Perry J, Burnfield JM. Gait analysis : normal and pathological function. 2nd ed. Thorofare, NJ: SLACK; 2010.
90. Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1469-73.
91. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, Johnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Mar;70(3):289-97.
92. Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1994 Oct;117 (Pt 5):1169-81.
93. Giladi N. Gait disturbances in advanced stages of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2001;86:273-8.
94. Bradley WG. Neurology in clinical practice. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996.
95. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003 Jul;10(4):391-8.
96. Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):173-6.
97. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):734-44.
98. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1999 Mar;45(3):329-36.
99. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2005 Oct;128(Pt 10):2250-9.
100. Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci.* 2004 Aug;27(8):468-74.
101. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [³H]raclopride, [³H]spiperone and [³H]SCH23390. *Neuroscience.* 1991;40(3):657-71.

102. Tucker KR, Huertas MA, Horn JP, Canavier CC, Levitan ES. Pacemaker rate and depolarization block in nigral dopamine neurons: a somatic sodium channel balancing act. *J Neurosci*. 2012 Oct 17;32(42):14519-31.
103. McNamara P. *The cognitive neuropsychiatry of Parkinson's disease*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 2011.
104. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993 Aug;50(8):873-80.
105. Salloway S, Cummings J. Subcortical disease and neuropsychiatric illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Spring;6(2):93-9.
106. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997 Jan;244(1):2-8.
107. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2003 Sep;18 Suppl 6:S63-71.
108. Chaudhuri KR. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009.
109. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2004.
110. Fama R, Sullivan EV, Shear PK, Stein M, Yesavage JA, Tinklenberg JR, et al. Extent, pattern, and correlates of remote memory impairment in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2000 Apr;14(2):265-76.
111. Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia. *Arch Neurol*. 1998 May;55(5):674-80.
112. Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1756-61.
113. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanko LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol*. 2006 Feb;253(2):242-7.
114. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Nov;130(Pt 11):2887-97.
115. van Asselen M, Almeida I, Andre R, Januario C, Goncalves AF, Castelo-Branco M. The role of the basal ganglia in implicit contextual learning: a study of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009 Apr;47(5):1269-73.
116. Martin WR, Wieler M, Gee M, Camicioli R. Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Oct 15;24(13):1949-54.
117. Tamura I, Kikuchi S, Otsuki M, Kitagawa M, Tashiro K. Deficits of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2003 May 15;209(1-2):19-23.
118. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1469-77.

119. de Frias CM, Dixon RA, Fisher N, Camicioli R. Intraindividual variability in neurocognitive speed: a comparison of Parkinson's disease and normal older adults. *Neuropsychologia*. 2007 Jun 18;45(11):2499-507.
120. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006 Sep;21(9):1343-9.
121. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239-45.
122. Schneider JS. Behavioral persistence deficit in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2007 Mar;14(3):300-4.
123. Očić G. Klinička neuropsihologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
124. Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja LJ, Ocic GG, Markovic M. Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Oct;23(5):581-91.
125. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*. 1993 Oct;116 (Pt 5):1159-75.
126. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology*. 6th ed. New York, NY: Worth Publishers; 2009.
127. Milner B, Squire LR, Kandel ER. *Cognitive neuroscience and the study of memory*. *Neuron*. 1998 Mar;20(3):445-68.
128. Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja L, Markovic M, Ocic GG. Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Nov;15(6):1095-103.
129. Bronnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*. 2011 Jan;25(1):114-24.
130. Grace J, Amick MM, D'Abreu A, Festa EK, Heindel WC, Ott BR. Neuropsychological deficits associated with driving performance in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005 Oct;11(6):766-75.
131. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*. 2000 Apr;14(2):233-46.
132. Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006 Jul;28(5):738-54.
133. Higginson CI, King DS, Levine D, Wheelock VL, Khamphay NO, Sigvardt KA. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2003 Aug;52(3):343-52.
134. Pereira JB, Junque C, Marti MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargallo N, Tolosa E. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Jun 15;24(8):1193-9.
135. Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):419-22.

136. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1907-13.
137. Troster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychol Rev*. 2008 Mar;18(1):103-19.
138. Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010 May;20(3):640-5.
139. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*. 2006;20(6):477-505.
140. Galvin JE. Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Oct-Dec;20(4):302-10.
141. Compta Y, Marti MJ, Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Valldeoriola F, Munoz E, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 15;24(15):2203-10.
142. Troster AI, Paolo AM, Lyons KE, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):672-6.
143. Holtgraves T, McNamara P. Pragmatic comprehension deficit in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Apr;32(4):388-97.
144. Prutting CA, Kirchner DM. A clinical appraisal of the pragmatic aspects of language. *J Speech Hear Disord*. 1987 May;52(2):105-19.
145. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*. 1982 May;32(5):567-70.
146. Stefanova E, Kostić V. Mild Cognitive Impairment. In: Lisak R, Truong D, Carroll W, Bhidayasiri R, editors. *International Neurology: A Clinical Approach*. Oxford: Wiley-Blackwell 2009. p. 123-5.
147. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92.
148. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Jul 15;22(9):1272-7.
149. Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2013 Sep;42(5):567-76.
150. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1062-9.
151. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240-6.
152. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011 Aug 15;26(10):1814-24.

153. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56.
154. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
155. Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, et al. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci.* 1996 Oct;3(4):327-33.
156. Portin R, Rinne UK. Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1987;45:413-6.
157. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 837.
158. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):730-6.
159. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005 Sep;18(3):149-54.
160. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004 Dec;61(12):1906-11.
161. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's Disease: Identification and Management. *Pharmacotherapy.* 2013 Jun 24.
162. GPDS. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002 Jan;17(1):60-7.
163. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.* 2003 Apr;18(4):414-8.
164. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379-86.
165. Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, Momcilovic D, Sokic D, Sternic N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Oct;57(10):1265-7.
166. Grill S, Weuve J, Weisskopf MG. Predicting Outcomes in Parkinson's Disease: Comparison of Simple Motor Performance Measures and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(3):287-98.
167. Ziropada L, Stefanova E, Potrebic A, Kostic VS. Quality of life in Serbian patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2009 Sep;18(7):833-9.
168. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Oct;14(10):866-74.

169. Liu CY, Wang SJ, Fuh JL, Lin CH, Yang YY, Liu HC. The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997 Aug;244(8):493-8.
170. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002 May;17(3):445-54.
171. Leentjens AF, Moonen AJ, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, et al. Modeling depression in Parkinson disease: Disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology*. 2013 Aug 14.
172. Murai T, Muller U, Werheid K, Sorger D, Reuter M, Becker T, et al. In vivo evidence for differential association of striatal dopamine and midbrain serotonin systems with neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Spring;13(2):222-8.
173. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, Phan T, Stapleton J, Chen J, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):175-80.
174. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990 Jan-Mar;3(1):3-9.
175. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Sep;106(3):196-201.
176. 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 Jul;132(1-2):82-8.
177. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med*. 1988 Feb;18(1):49-55.
178. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1988 Aug;145(8):1020-2.
179. Kostic VS, Pekmezovic T, Tomic A, Jecmenica-Lukic M, Stojkovic T, Spica V, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):40-3.
180. American Academy of Family Physicians., American Psychiatric Association. Work Group on DSM-IV-PC. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition : primary care version. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1995.
181. Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L, Maric J, Ribaric I, Kostic VS. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):131-7.
182. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Summer;14(3):329-34.
183. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077-92.
184. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.

185. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2163-77.
186. Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001 Jan;158(1):68-72.
187. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):105-10.
188. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jul;15(7):644-9.
189. Muller MJ, Dragicevic A. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) in psychiatric novices. *J Affect Disord*. 2003 Oct;77(1):65-9.
190. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
191. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
192. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Nov;51(11):1401-4.
193. Logsdon RG, Teri L. Depression in Alzheimer's disease patients: caregivers as surrogate reporters. *J Am Geriatr Soc*. 1995 Feb;43(2):150-5.
194. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):507-10.
195. Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, Shuttleworth EC, Christy JA. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Apr;53(4):275-8.
196. Troster AI, Fields JA, Wilkinson S, Pahwa R, Koller WC, Lyons KE. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;80(1-4):43-7.
197. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 May;21(5):668-72.
198. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*. 1990 Jan;147(1):22-30.
199. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995 Jul;167(1):99-103.
200. Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review. *Health Psychol*. 2011 Jul;30(4):386-400.
201. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Jul 11;67(1):33-8.

202. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Rosin MV, Esposito F, Furman MR, et al. Apathy: a complex symptom specific to the clinical pattern of presentation of Parkinson's disease? *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012 May;27(3):196-201.
203. Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals.* 2008;16(1):35-40.
204. Drapier D, Peron J, Leray E, Sauleau P, Biseul I, Drapier S, et al. Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia.* 2008 Sep;46(11):2796-801.
205. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991 Summer;3(3):243-54.
206. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Oct;79(10):1088-92.
207. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Dec;73(6):636-42.
208. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008 Oct 30;23(14):2004-14.
209. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992 Spring;4(2):134-9.
210. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002;40(13):2257-67.
211. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Welter ML, Mesnage V, Agid Y, et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jun;76(6):775-9.
212. Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial parkinsonism. *Am J Psychiatry.* 1991 Feb;148(2):274.
213. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Gironell A, Garcia-Sanchez C, Martinez-Corral M. Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with Parkinson's disease*. *Eur J Neurol.* 2008 Sep;15(9):953-9.
214. Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul;82(7):803-9.
215. Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Oct 15;25(13):2105-13.
216. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol.* 2003 Jun;70(2):83-244.
217. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry.* 2000 Mar;157(3):457-9.

218. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2002 Oct 15;22(20):9099-103.
219. Ellgring H, Seiler S, Nagel U, Perleth B, Gasser T, Oertel WH. Psychosocial problems of Parkinson patients: approaches to assessment and treatment. *Adv Neurol*. 1990;53:349-53.
220. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Summer;15(3):371-4.
221. Routh LC, Black JL, Ahlskog JE. Parkinson's disease complicated by anxiety. *Mayo Clin Proc*. 1987 Aug;62(8):733-5.
222. Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1993 Oct;8(4):501-6.
223. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003 Dec;16(4):225-33.
224. Vazquez A, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz P, Garcia-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand*. 1993 Jan;87(1):14-8.
225. Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, Como P. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992 Summer;4(3):257-64.
226. Cheon SM, Park MJ, Kim WJ, Kim JW. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci*. 2009 Apr;24(2):311-4.
227. Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001 Nov;104(5):312-5.
228. Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, LaDonna KA, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol*. 2004 Dec;17(4):201-7.
229. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Oct 30;23(14):2015-25.
230. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
231. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*. 1994 Aug;53(2):191-202.
232. Riskind JH, Beck AT, Brown G, Steer RA. Taking the measure of anxiety and depression. Validity of the reconstructed Hamilton scales. *J Nerv Ment Dis*. 1987 Aug;175(8):474-9.
233. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry*. 1995 Jun;166(6):789-92.
234. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):315-20.

235. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2127-36.
236. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011 Jan 5;305(1):50-8.
237. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med*. 2002 Nov 28;347(22):1761-8.
238. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jan;17(1):1-9.
239. Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):980-6.
240. Camicioli R, Majumdar SR. Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without Parkinson's disease: 1-Year Prospective Cohort Study. *Gait Posture*. 2010 May;32(1):87-91.
241. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;21(11):1078-85.
242. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
243. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
244. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Dec;40(12):1221-6.
245. Al-Yahya E, Dawes H, Smith L, Dennis A, Howells K, Cockburn J. Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):715-28.
246. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1520-33.
247. Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):800-2.
248. Bloem BR, Grimbergen YA, van Dijk JG, Munneke M. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):196-204.
249. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*. 2005;2:19.
250. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*. 2009 Jun;19(2):026113.
251. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003 Mar;16(1):53-8.

252. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Aug;82(8):1050-6.
253. Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:918719.
254. Lord S, Rochester L, Hetherington V, Allcock LM, Burn D. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's Disease. *Gait Posture.* 2010 Feb;31(2):169-74.
255. Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord.* 2006 Jul;21(7):950-7.
256. Bond JM, Morris M. Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 Jan;81(1):110-6.
257. Galletly R, Brauer SG. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? *Aust J Physiother.* 2005;51(3):175-80.
258. O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther.* 2002 Sep;82(9):888-97.
259. Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, et al. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Oct;85(10):1578-85.
260. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006 Sep;24(6):1815-20.
261. Hausdorff JM. Stride variability: beyond length and frequency. *Gait Posture.* 2004 Dec;20(3):304; author reply 5.
262. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. 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 May;13(3):428-37.
263. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destee A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Apr 30;22(6):778-84.
264. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Sep;78(9):929-35.
265. Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord.* 2005 Sep;20(9):1133-42.
266. Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *J Neurol Sci.* 1990 Aug;98(1):91-7.
267. O'Sullivan JD, Said CM, Dillon LC, Hoffman M, Hughes AJ. Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):900-6.

268. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):116-24.
269. Paul SS, Sherrington C, Canning CG, Fung VS, Close JC, Lord SR. The relative contribution of physical and cognitive fall risk factors in people with Parkinson's disease: a large prospective cohort study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014 Mar-Apr;28(3):282-90.
270. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001 Nov;248(11):950-8.
271. 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 Jun;72(6):721-5.
272. Schenkman M, Cutson TM, Zhu CW, Whetten-Goldstein K. A longitudinal evaluation of patients' perceptions of Parkinson's disease. *Gerontologist*. 2002 Dec;42(6):790-8.
273. Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):496-502.
274. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2241-7.
275. 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 Rehabil*. 2008;30(16):1205-12.
276. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1994 Sep 29;331(13):821-7.
277. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci*. 2003 Aug 15;212(1-2):47-53.
278. Rochester L, Burn DJ, Woods G, Godwin J, Nieuwboer A. Does auditory rhythmical cueing improve gait in people with Parkinson's disease and cognitive impairment? A feasibility study. *Mov Disord*. 2009 Apr 30;24(6):839-45.
279. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):617.
280. Plotnik M, Dagan Y, Gurevich T, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations. *Exp Brain Res*. 2011 Jan;208(2):169-79.
281. Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2563-70.
282. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*. 2005 Sep;22(5):1248-56.
283. LaPointe LL, Stierwalt JA, Maitland CG. Talking while walking: Cognitive loading and injurious falls in Parkinson's disease. *Int J Speech Lang Pathol*. 2010 Oct;12(5):455-9.

284. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):637-9.
285. Hollman JH, Kovash FM, Kubik JJ, Linbo RA. Age-related differences in spatiotemporal markers of gait stability during dual task walking. *Gait Posture*. 2007 Jun;26(1):113-9.
286. Priest AW, Salamon KB, Hollman JH. Age-related differences in dual task walking: a cross sectional study. *J Neuroeng Rehabil*. 2008;5:29.
287. Beauchet O, Annweiler C, Dubost V, Allali G, Kressig RW, Bridenbaugh S, et al. Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults? *Eur J Neurol*. 2009 Jul;16(7):786-95.
288. Lord S, Baker K, Nieuwboer A, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):566-72.
289. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1892-900.
290. Uitti RJ. Treatment of Parkinson's disease: focus on quality of life issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S34-6.
291. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1708-13.
292. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1200-13.
293. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004 Dec;10(6):525-37.
294. Herman T, Mirelman A, Giladi N, Schweiger A, Hausdorff JM. Executive control deficits as a prodrome to falls in healthy older adults: a prospective study linking thinking, walking, and falling. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Oct;65(10):1086-92.
295. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007 Dec;22(16):2314-24.
296. Reyes MA, Perez-Lloret S, Roldan Gerschovich E, Martin ME, Leiguarda R, Merello M. Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2009 Jan;16(1):142-7.
297. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Aug;11(4):371-8.
298. Pfeiffer HC, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 May;129(5):307-18.
299. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, Molshatzki N, Nitsan Z, Hassin-Baer S. The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012 Jun;25(2):71-7.

300. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jul;56(7):1244-51.
301. Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2012 Sep 27;221:151-6.
302. Domellof ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(12):2183-9.
303. Watson NL, Rosano C, Boudreau RM, Simonsick EM, Ferrucci L, Sutton-Tyrrell K, et al. Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Oct;65(10):1093-100.
304. Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, Hetherington V, Willems AM, Kwakkel G, et al. Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: which characteristics are important? *Mov Disord.* 2008 Dec 15;23(16):2312-8.
305. Naismith SL, Shine JM, Lewis SJ. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1000-4.
306. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Mar;80(3):347-50.
307. Yogev-Seligmann G, Rotem-Galili Y, Dickstein R, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of explicit prioritization on dual task walking in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2012 Apr;35(4):641-6.
308. Tombu M, Jolicoeur P. A central capacity sharing model of dual-task performance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2003 Feb;29(1):3-18.
309. Ruthruff E, Pashler HE, Klaassen A. Processing bottlenecks in dual-task performance: structural limitation or strategic postponement? *Psychon Bull Rev.* 2001 Mar;8(1):73-80.
310. Poldrack RA, Sabb FW, Foerde K, Tom SM, Asarnow RF, Bookheimer SY, et al. The neural correlates of motor skill automaticity. *J Neurosci.* 2005 Jun 1;25(22):5356-64.
311. van Iersel MB, Hoefsloot W, Munneke M, Bloem BR, Olde Rikkert MG. Systematic review of quantitative clinical gait analysis in patients with dementia. *Z Gerontol Geriatr.* 2004 Feb;37(1):27-32.
312. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol.* 2010 Mar;17(3):364-76.
313. Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010 Aug;24(4):407-21.
314. Rosano C, Aizenstein H, Brach J, Longenberger A, Studenski S, Newman AB. Special article: gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Dec;63(12):1380-8.
315. Zimmerman ME, Lipton RB, Pan JW, Hetherington HP, Verghese J. MRI- and MRS-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults. *Brain Res.* 2009 Sep 29;1291:73-81.

316. Agosta F, Canu E, Stefanova E, Sarro L, Tomic A, Spica V, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp.* 2014 May;35(5):1921-9.
317. Kostic VS, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology.* 2012 Feb 7;78(6):409-16.
318. Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Nov;51(11):1633-7.
319. Theill N, Martin M, Schumacher V, Bridenbaugh SA, Kressig RW. Simultaneously measuring gait and cognitive performance in cognitively healthy and cognitively impaired older adults: the Basel motor-cognition dual-task paradigm. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jun;59(6):1012-8.
320. Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2012 May;41(3):299-308.
321. Smulders K, Esselink RA, Weiss A, Kessels RP, Geurts AC, Bloem BR. Assessment of dual tasking has no clinical value for fall prediction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012 Sep;259(9):1840-7.
322. Polaino A sC. Measurement of Depression: Comparison Between Self-Reports and Clinical Assessments of Depressed Outpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment.* 1991;13(4):12.
323. Steer AR BA, Riskind JH, Brown G. Relationships between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression in depressed outpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment.* 1987;9(3):13.
324. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.
325. Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, Nakagawa S, Koyama T. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Jan 15;25(1):44-9.
326. Kostic VS, Agosta F, Petrovic I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M, et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Sep 7;75(10):857-63.
327. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NT, et al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):132-6.
328. Brandler TC, Wang C, Oh-Park M, Holtzer R, Verghese J. Depressive symptoms and gait dysfunction in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012 May;20(5):425-32.
329. Lord S, Galna B, Verghese J, Coleman S, Burn D, Rochester L. Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Jul;68(7):820-7.
330. Radovanovic S, Jovicic M, Maric NP, Kostic V. Gait characteristics in patients with major depression performing cognitive and motor tasks while walking. *Psychiatry Res.* 2014 Jun 30;217(1-2):39-46.

331. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):42-9.
332. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010 Apr;133(Pt 4):1111-27.
333. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson disease: what are the underlying mechanisms? *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1082-3.
334. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006 Jul;16(7):916-28.
335. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destee A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Dec 15;24(16):2391-7.
336. Rea R, Carotenuto A, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Apathy in Alzheimer's Disease: Any Effective Treatment? *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:421385.
337. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Peron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: a PET study. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1155-60.
338. Stefanova E, Ziropadja L, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic V. Screening for anxiety symptoms in Parkinson disease: a cross-sectional study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2013 Mar;26(1):34-40.
339. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2005;96:42-55.
340. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*. 1993 Oct 1;34(7):465-70.
341. Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):556-64.
342. 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 Jun;128(Pt 6):1314-22.
343. 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 Jan;62(1):115-24.
344. Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm*. 2003 Oct;110(10):1119-27.
345. Bharmal A, Lu C, Quickfall J, Crockford D, Suchowersky O. Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can J Neurol Sci*. 2010 Jul;37(4):473-7.
346. Mijajlovic M, Petrovic I, Stojkovic T, Svetel M, Stefanova E, Kostic VS. [Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease]. *Vojnosanit Pregl*. 2008 Aug;65(8):601-5.
347. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Jan;33(1):15-25.

348. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):13-7.
349. Bartova P, Skoloudik D, Ressner P, Langova K, Herzig R, Kanovsky P. Correlation between substantia nigra features detected by sonography and Parkinson disease symptoms. *J Ultrasound Med*. 2010 Jan;29(1):37-42.
350. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):501-7.
351. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76(3):423-5.
352. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2006 Apr;253(4):448-54.
353. Hernandez Vara J, Rubiera del Fueyo M, Lorenzo Bosquet C, Castell Conesa J, Molina Cateriano CA, Rodriguez FM. [Usefulness of transcranial sonography in Parkinson's disease. A comparative study using 123I-FP-CIT SPECT]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Sep 13;131(8):285-9.

1. PRILOG 1

U Prilogu 1 date su skale procene kliničkih i neuropsiholoških funkcija koje su korišćene u istraživanju:

1. Unifikovana skala za kvantifikovanje Parkinsonove bolesti (UPDRS)
2. Hen i Jarova skala (H&Y)
3. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAM- D)
4. Bekova skala depresivnosti (BDI II)
5. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HAM- A)
6. Skala apatije (AS)
7. Revidirana Adenbrukova kognitivna skala (ACE- R)
8. Baterija za procenu frontalnih funkcija (FAB)
9. Egzekutivni intervju (EXIT- 25)

1.

UNIFIKOVANA SKALA ZA KVANTIFIKOVANJE PARKINSONOVE BOLESTI (UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

1. Kognitivni status, ponašanje i raspoloženje

(Pitanja 1-4) Oceni svako pitanje na osnovu razgovora sa bolesnikom.

1. *Intelektualni poremećaj*

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

2. *Poremećaj mišljenja (usled demencije ili intoksikacije lekovima)*

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

3. *Depresija*

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

4. *Motivacija/ inicijativa*

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

II. Svakodnevnne aktivnosti (odrediti i u „on“ i u „off“ stanju)

(Pitanja 5- 17) Svako pitanje oceni dvaput: jednom za „on“ i jednom za „off“ period. Uveri se da bolesnik razume šta znači „on“ i „off“ tanje i da je u stanju da ih razdvoji.

5. *Govor*

- 0- Normalan
- 1- Blago zahvaćen. Nema teškoća da se razume.
- 2- Umereno zahvaćen. Ponekad se mora tražiti ponavljanje iskaza.
- 3- Teško zahvaćen. Veoma često se mora tražiti da ponovi iskaz.
- 4- Nerazumljiv najveći deo vremena.

6. *Salivacija*

- 0- Normalan.
- 1- Blag, ali nesumnjiv višak pljuvačke u u stima; može imati noćno curenje pljuvačke.
- 2- Umereni višak pljuvačke, može imati minimalno curenje.
- 3- Izrazit višak pljuvačke sa njenim curenjem.
- 4- Izraženo curenje pljuvačke, koje zahteva stalnu upotrebu maramice.

7. *Gutanje*

- 0- Normalno.
- 1- Retko zagrcavanje.
- 2- Povremeno zagrcavanje.
- 3- Zahteva kašastu hranu.
- 4- Zahteva nazogastričnu sondu ili ishranu preko gastrostome.

8. *Rukopis*

- 0- Normalan.
- 1- Lako usporen ili manjih slova.
- 2- Umereno spor ili smanjenih slova, sve reči čitljive.
- 3- Teško poremećen, sve reči nisu čitljive.
- 4- Većina reči nije čitljiva.

9. *Sečenje hrane i korišćenje pribora*

- 0- Normalno.
- 1- Naznačeno sporo i nespretno, ali nema potrebe za pomoći.
- 2- Može da seče i koristi najveći deo namirnica, mada nespretno i sporo, sa potrebom za izvesnom pomoći.
- 3- Hranu mora da iseče neko drugi, ali još uvek može sporo samostalno uzimati.
- 4- Mora da se hrani.

10. *Oblačenje*

- 0- Normalno.
- 1- Unekoliko usporen, ali pomoć nije potrebna.
- 2- Povremena pomoć u zakopčavanju, uvlačenju ruku u rukave.
- 3- Potrebna značajna pomoć, lai neke stvari još uvek može da uradi sam.
- 4- Bepomoćan.

11. Higijena

- 0- Normalna.
- 1- Naznačeno usporen, ali pomoć nije potrebna.
- 2- Potrebna je pomoć tokom tuširanja ili kupanje; ili veoma usporen u održavanju higijene.
- 3- Zehteva pomoć u umivanju, pranju zuba, češljanju, odlasku u kupatilo.
- 4- Potrebna primena Foleyevog katetera ili drugih mehaničkih pomagala.

12. Okretanje u krevetu i nameštanje posteljine

- 0- Normalno.
- 1- Naznačeno usporen i nespretan, ali pomoć nije potrebna.
- 2- Može da se okrene sam ili namesti čaršave, ali sa velikim teškoćama.
- 3- Može da pokuša, ali ne i da se okrene ili namesti čaršave sam.
- 4- Bepomoćan.

13. Padovi (nevezani za fenomen zaleđivanja ili „freezinga“)

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

14. Motorni blokovi („freezing“) tokom hoda

- 0- Nema.
- 1- Retki motorni blokovi tokom hoda; može ispoljiti oklevanje pri započinjanju hoda.
- 2- Povremeni motorni blokovi tokom hoda.
- 3- Česti motorni blokovi. Povremeno pada zbog motornih blokova.
- 4- Česti padovi zbog motornih blokova.

15. Hod

- 0- Normalan.
- 1- Blage poteškoće. Mogu da izostanu pokreti mahanja rukama ili vuče noge po podlozi.
- 2- Umerene tekoće, lai nema potrebe za tuđopm pomoći ili je ona samo malo potrebna.
- 3- Težak poremećaj hoda, zahteva pomoć.
- 4- Nije u sttanju da hoda, čak ni uz pomoć.

16. Tremor

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

17. Senzorne smetnje povezane sa parkinsonizmom

- 0- Nema.
- 1- Povremeno ima utrnulost, mravinjanje ili blage bolove.
- 2- Često ima utrnulost, mravinjanje ili blage bolove; ne uznemiravaju bolesnika.
- 3- Česte bolne senzacije.
- 4- Jaki bolovi.

III. Ispitivanje motornih funkcija

(Pitanja 18-31) Proceni svako pitanje na osnovu stanja bolesnika tokom pregleda. Ukoliko je to moguće, sledeće preglede i procene treba vršiti u isto vreme dana i u istim intervalima od uzimanja leka. Procenu treba vršiti i u „off“ i u „on“ fazi.

18. Govor

- 0- Normalan.
- 1- Blagi gubitak ekstrapresije, dikcije i/ili snage glasa.
- 2- Monoton, sliven, ali razumljiv; umereno poremećen.
- 3- Izrazito poremećen, težak za razumevanje.
- 4- Nerazumljiv.

19. Izraz lica

- 0- Normalan.
- 1- Minimalna hipomimija, može da odgovara normalnom licu „igrača pokera“.
- 2- Blago, ali nesumnjivo smanjenje izražajnosti lica.
- 3- Umerena hipomimija; deo vremena provodi poluotvorenih usta.
- 4- Maskoliko ili okamenjeno lice dsa teškim ili potpunim gubitkom njegove izražajnosti; usne razdvojene 0,6cm ili više.

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

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

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

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

22. *Rigiditet (procena na osnovu pasivnih pokreta u velikim zglobovima, sa bolesnikom koji je opušten i u sedećem položaju). Procena sa vrši za (a) vrat, (b) desnu ruku, (c) levu ruku, (d) desnu nogu, (e) levu nogu)*
- 0- Odsutan.
 - 1- Blag ili primetan samo kada se aktivira pokretima druge ruke ili drugim pokretima uopšte.
 - 2- Blag do umeren.
 - 3- Izražen, ali se pun obim pokreta lako postiže.
 - 4- Težak, a obim pokreta se teško postiže.
23. *Brzo dodirivanje prstiju („finger taps“; bolesnik brzo dodiruje palac i kažiprst s najvećom mogućom amplitudom, i to na svakoj ruci posebno. Procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)*
- 0- Normalno ($\geq 15/5$ sekundi).
 - 1- Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude (11-14/5 sekundi).
 - 2- Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Povremeno može imati zastoje u pokretima (7-10/5 sekundi).
 - 3- Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji u započetim pokretima (3-6/5 sekundi).
 - 4- Jedva da može da izvrši zadatak (0-2/5 sekundi).
24. *Pokreti šaka (bolesnik brzo otvara i zatvara šake sa najvećiom mogućom amplitudom, a procena na svakoj ruci posebno. Procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)*
- 0- Normalni.
 - 1- Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude.
 - 2- Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Povremeno može imati zastoje u pokretima.
 - 3- Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji u započetim pokretima.
 - 4- Jedva može da izvrši zadatak.
25. *Brzi, naizmenični pokreti ruku (pokreti pronacije- supinacije ruku, vertikalno ili horizontalno, sa najvećom mogućom amplitudom, simultano sa obe ruke. Procena sa vrši za (a) desnu ruku, (b) levu ruku)*
- 0- Normalni.
 - 1- Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude.
 - 2- Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Povremeno može imati zastoje u pokretima.
 - 3- Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji u započetim pokretima.
 - 4- Jedva da može da izvrši zadatak.

26. *Pokretljivost stopala (bolesnik brzo ritmički udara po podlozi, odižući celo stopalo. Amplituda treba da bude oko 7-8cm. Procena sa vrši za (a) desnu nogu, (b) levu nogu)*
- 0- Normalna.
 - 1- Blaga usporenost i/ili smanjenje amplitude
 - 2- Umereno oštećeno. Nesumnjivo i rano zamaranje. Povremeno može imati zastoje u pokretima.
 - 3- Teško oštećeno. Često oklevanje da se pokret započne ili česti zastoji u započetim pokretima.
 - 4- Jedva može da izvrši zadatak.
27. *Ustajanje iz stolice (bolesnik pokušava da ustane iz dvene ili metalne stolice sa uspravnim naslonom i sa rukama prekrštenim na grudima):*
- 0- Normalno.
 - 1- Sporo, ili zahteva više od jednog pokušaja.
 - 2- Odguruje se od naslona stolice.
 - 3- Ima tendenciju pada unazad i pokušava više puta, ali ustaje bez pomoći.
 - 4- Ne može da ustane bez tuđe pomoći.
28. *Položaj tela*
- 0- Normalno uspravan.
 - 1- Nije u potpunosti uspravan, lako savijenog položaja trupa; može biti normalan za starije osobe.
 - 2- Umerneo savijenog položaja trupa, definitivno abnormalan; može se lako naginjati na jednu stranu.
 - 3- Izrazito savijenog položaja trupa sa kifozom; može se umerneo naginjati na jednu stranu. Upadljiva fleksija sa ekstremno abnormalnim položajem tela.
29. *Hod*
- 0- Normalan.
 - 1- Hoda sporo, kratkim koracima, ali bez festinacije ili propulzije.
 - 2- Hod otežan, ali zahteva malo ili nimalo pomoći; mogu se u izvesnoj meri javiti festinacija, kratki koraci ili propulzija.
 - 3- Težak poremećaj hoda, treba pomoć.
 - 4- Ne može uopšte da hoda, čak ni uz pomoć.
30. *Posturalna stabilnost (odgovor na naglo pomeranje unazad povlačenjem ramena dok bolesnik stoji u uspravnom položaju sa otvorenim očima i lako razmaknutih stopala. Bolesnik očekuje pomeranje)*
- 0- Normalna.
 - 1- Retropulzija, ali može da povрати stabilnost bez pomoći.
 - 2- Odsustvo posturalnog odgovora; može da padne ako ga ispitivač ne pridrži.
 - 3- Veoma nestabilan, ravnotežu može da izgubi i spontano.
 - 4- Nije u stanju da stoji bez pomoći.

31. *Bradikinezija i hipokinezija tela (treba uzeti u obzi usporenost, oklevanje, smanjene pokrete mahanja ruku, malo amplitudu i, uopšte, siromaštvo motorike)*

- 0- Nije prisutna.
- 1- Minimalna usporenost, sa zadovoljavajućom voljnom motorikom; može biti normalna za neke osobe. Moguće smanjenje amplitude.
- 2- Blag stepen usporenosti i siromaštva motorike koje je definitivno abnormalno. Ili, izvesno smanjenje amplitude.
- 3- Umerena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda pokreta.
- 4- Izražena sporost, siromaštvo motorike ili mala amplituda pokreta.

IV. Komplikacije terapije (tokom protekle nedelje)

A. NEVOLJNI POKRETI

32. *Trajanje: u kom procentu Vašeg budnog stanja su prisutni nevoljni pokreti? (Podatak iz anamneze)*

- 0- Nema.
- 1- 1-25% dana.
- 2- 26-50% dana.
- 3- 51-75% dana.
- 4- 76-100% dana.

33. *Onesposobljenost: u kojoj meri su nevoljni pokreti onesposobljavajući? (Procena na osnovu anamneze; može se dopuniti ličnim pregledom)*

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

34. *Bolne diskinezije: u kojoj meri su nevoljni pokreti (diskinezije) bolni?*

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

35. *Postojanje rane jutarnje diskinezije*

- 0- Ne
- 1- Da

B. KLINIČKE FLUKTUACIJE

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

- 0- Ne
- 1- Da

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

0- Ne

1- Da

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

0- Ne

1- Da

39. *U kom procentu budnog stanja je bolesnik u „off“ fazi?*

0- Nema „off“ faza.

1- 1-25% dana.

2- 26-50% dana.

3- 51-75% dana.

4- 76-100% dana.

C. DRUGE KOMPLIKACIJE

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

0- Ne

1- Da

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

0- Ne

1- Da

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

0- Ne

1- Da

Ubeležiti vrednosti krvnog pritiska, pulsa i telesne težine.

2.

HEN I JAROVA SKALA (HY - Hoehn and Yahr)

- 0 - Nema znakova bolesti
- 1 - Unilateralna bolest
- 1,5 - Unilateralna bolest uz aksijanu zahvaćenost
- 2 - Obostrana bolest, bez poremećaja ravnoteže
- 2,5 - Blaga obostrana bolest, uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju
- 3 - Blaga do umerena obostrana bolest, izvesna posturalna nestabilnost, fizički nezavisan
- 4 - Teška onesposobljenost, još uvek hoda ili stoji bez pomoći
- 5 - Vezan za pokretna kolica ili krevet ukoliko mu se ne pomaže

3.

**HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI
(HAM- D- Hamilton Depression Rating Scale)**

Depresivno raspoloženje - žalost, beznade, bezvrednost (Bekov trijas)	0 – nema
	1 - navedena stanja se navode samo na postavljena pitanja
	2 - navedena stanja se navode spontano
	3 - navedena stanja se izražavaju neverbalno
	4 - i spontano i verbalno
Osećanje krivice	0 - ne postoji
	1 - oseća da ne vredi život
	2 - ideja krivice zbog prošlih grešaka
	3 - sadašnja bolest je kazna
	4- doživljava preteće glasove
Suicid	0 – nema
	1 - oseća da ne vredi živeti
	2 - želi da je mrtav ili misli o smrti
	3 - suicidalne misli
	4 – pokušaj
Rana nesanica-uspavljivanje	0 - nema teškoća da zaspi
	1 - više od pola sata - povremeno
	2 - teškoće pri uspavlivanju
Noćno buđenje	0 – nema
	1 - poremećaj sna tokom noći
	2 - budi se noću - osim telesnih potreba
Kasna nesanica	0 – nema
	1 - budi se u ranim jutarnjim satima i vrati da spava
	2 - nesposoban da ponovo zaspi
Rad i aktivnost	0 - nema teškoća
	1 - osećanje nesposobnosti, zamor ili slabost pri pomisli na rad ili hobi
	2 - gubitak interesovanja za rad i aktivnost
	3 - skraćivanje perioda aktivnosti ili opadanje produktivnosti
	4 - prestanak rada zbog bolesti
Usporavanje	0 - normalan govor i mišljenje
	1 - blaga usporenost
	2 - vidna usporenost
	3 - intervju otežan
	4 - potpuni stupor
Agitiranost	0 – nema
	1 - igranje, nemir sa rukama kosom
	2 - kršenje ruku, grizenje noktiju, usana
Aksioznost (psihička)	0 – nema
	1 - subjektivna napetost
	2 - zabrinutost zbog beznačajnih stvari
	3 - uplašeno držanje (stav, govor)
	4 - spontano ispoljavanje straha
Aksioznost (somatska)	0 – nema
	1 – blaga
	2 – umerena
	3 - jako izražena
	4 - fiziološki pratioci (glavobolja, palpitacije i sl.)

Somatski simptomi (gastrointestinalni)	0 – nema
	1 - gubitak apetita
	2 - jede teško, zahteva laksative
Somatski simptomi - opšti	0 – nema
	1 - osećaj težine u nogama, bolovi u leđima, glavobolja, malaksalost
	2 - svaki jasan simptom se označava sa 2
Centralni simptomi (gubitak libida, poremećaj menstruacije)	0 – nema
	1 – blagi
	2 - jako izraženi
Hipohondrijaza	0 - nije prisutna
	1 - upijanje svega u sebe
	2 - preokupiranost zdravljem
	3 - učestale žalbe, molbe za pomoć
	4 – sumanutost
Gubitak u težini	0 – nema
	1 - gubitak možda zbog bolesti
	2 - nedvosmislen gubitak
	3 - nije procenjeno
Uvid u bolest	0 - priznaje depresivnost i bolest
	1 - priznaje bolest ali je pripisuje hrani, klimi, virusima, radu...
	2 - odbija bolest
Dnevna kolebanja stanja	0 - nema kolebanja
	1 - gore se oseća pre podne
	2 - gore se oseća po podne
Ako ima variranja, naznačiti jačinu	0 – nema
	1 – blaga
	2 – izražena
Depersonalizacija i derealizacija	0 – nema
	1 – blaga
	2 – umerena
	3 - jako izražena
	4 – onesposobljavajuće
Paranoidni sindrom	0 – nema
	1 – sumnjičavost
	2 - ideje odnosa
	3 - sumanutost odnosa i proganjanja
Opsesivni i kompulzivni simptomi	0 – nema
	1 – blagi
	2 – izraženi

4.

BEKOVA SKALA DEPRESIVNOSTI (BDI II- Beck's Depression Inventory II)

Ovaj upitnik se sastoji od 21 grupe rečenica. Molimo vas pročitajte pažljivo svaku rečenicu i onda odaberite samo jednu iz svake grupe koja najbolje opisuje kako ste se osećali tokom prethodne dve nedelje, uključujući i današnji dan. Zaokružite broj pored rečenice koju ste odabrali. Ako vam se čini da vas nekoliko rečenica iz grupe podjednako dobro opisuje, zaokružite najveći broj iz date grupe. Nemojte zaokružiti više od jedne rečenice u svakoj grupi, uključujući i pitanje 16 (Promene ritma spavanja) ili pitanje 18 (Promene apetita).

Tuga

- 0 - Nisam tužan.
- 1 - Skoro stalno sam tužan.
- 2 - Sve vreme sam tužan.
- 3 - Toliko sam tužan ili nesrećan da to ne mogu da podnesem.

Pesimizam

- 0 - Nisam obeshrabren budućnošću.
- 1 - Obeshrabren sam budućnošću više nego ranije.
- 2 - Ne očekujem da mi u budućnosti bude bolje.
- 3 - Smatram da je budućnost beznadežna i da će se stvari samo pogoršavati.

Prošli neuspesi

- 0 - Ne osećam se kao gubitnik.
- 1 - Imao sam više neuspeha nego što je trebalo.
- 2 - Kada pogledam na svoj život, vidim brojne poraze.
- 3 - Osećam da sam potpuni gubitnik.

Gubitak zadovoljstva

- 0 - Stvari mi prčinjavaju zadovoljstvo sada kao i ranije.
- 1 - Ne uživam u stvarima kao što sam ranije uživao.
- 2 - Stvari u kojima sam ranije uživao donose mi vrlo malo zadovoljstva.
- 3 - Uopšte ne uživam u stvarima u kojima sam ranije uživao.

Osećanje krivice

- 0 - Ne osećam se posebno krivim ni za šta.
- 1 - Ponekad se osećam krivim zbog mnogih stvari koje sam uradio ili je trebalo da uradim.
- 2 - Skoro stalno se osećam prilično krivim.
- 3 - Stalno se osećam krivim.

Osećaj kažnjavanja

- 0 - Ne osećam da me neko kažnjava.
- 1 - Osećam da me neko možda kažnjava.
- 2 - Očekujem da ću biti kažnjen.
- 3 - Osećam da me neko kažnjava.

Nezadovoljstvo sobom

- 0 - Isto se osećam u vezi sebe kao i ranije.
- 1 - Izgubio sam poverenje u samog sebe.
- 2 - Razočarao sam se u sebe.
- 3 - Ne volim samog sebe.

Samokritičnost

- 0 - Nisam kritičan prema sebi ili ne krivim sebe više nego inače.
- 1 - Krivim sebe više nego ranije.
- 2 - Krivim sebe zbog svih mojih nedostataka.
- 3 - Krivim sebe za sve loše što se dogodi.

Misli i želje o samoubistvu

- 0 - Ne pada mi na pamet da se ubijem.
- 1 - Pomišljam na samoubistvo, ali to nikada ne bih uradio.
- 2 - Rado bih se ubio.
- 3 - Kada bi mi se ukazala prilika, ubio bih se.

Plačljivost

- 0 - Ne plačem više nego inače.
- 1 - Plačem više nego inače.
- 2 - Plačem čak i zbog sitnica.
- 3 - Želeo bih da plačem, ali ne mogu.

Uznemirenost

- 0 - Nisam uzmeniren više nego inače.
- 1 - Uznemiren sam više nego inače.
- 2 - Toliko sam uznemiren da mi je teško da mirujem.
- 3 - Toliko sam uznemiren da moram da se krećem ili nešto radim.

Gubitak interesovanja

- 0 - Nisam izgubio interesovanje za druge ljude i aktivnosti.
- 1 - Ne zanimaju me drugi ljudi i stvari kao ranije.
- 2 - Izgubio sam skoro potpuno interesovanje za druge ljude i stvari.
- 3 - Potpuno sam nezainteresovan za bilo šta.

Neodlučnost

- 0 - Sposoban sam da donosim odluke kao što sam i ranije činio.
- 1 - Teže donosim odluke nego ranije.
- 2 - Mnogo mi je teže da donosim odluke nego ranije.
- 3 - Problem mi je da donesem bilo kakvu odluku.

Osećanje bezvrednosti

- 0 - Ne osećam se bezvredno.
- 1 - Ne osećam se vrednim i korisnim kao ranije.
- 2 - Osećam se bezvrednijim u poređenju sa drugim ljudima.
- 3 - Potpuno sam bezvredan.

Gubitak energije

- 0 - Osećam da imam energije kao i obično.
- 1 - Imam manje energije nego ranije.
- 2 - Nemam dovoljno energije da nešto više uradim.
- 3 - Nemam energije ni za šta.

Promene ritma spavanja

- 0 - Ne primećujem da su mi se promenile navike spavanja.
- 1a - Spavam malo više nego obično.
- 1b - Spavam malo manje nego obično.
- 2a - Spavam mnogo više nego obično.
- 2b - Spavam mnogo manje nego obično.
- 3a - Spavam skoro tokom celog dana.
- 3b - Budim se 1-2 sata ranije od uobičajenog i ne mogu ponovo da zaspim.

Razdražljivost

- 0 - Nisam razdražljiv više nego inače.
- 1 - Razdražljiviji sam više nego inače.
- 2 - Razdražljiv sam mnogo više nego inače.
- 3 - Stalno sam razdražljiv.

Promene apetita

- 0 - Apetit mi je isti kao i ranije.
- 1a - Apetit mi je nešto slabiji nego inače.
- 1b - Apetit mi je nešto veći nego inače.
- 2a - Apetit mi je mnogo slabiji nego inače.
- 2b - Apetit mi je mnogo veći nego inače.
- 3a - Uopšte nemam apetit.
- 3b - Imam potrebu da jedem sve vreme.

Teškoće koncentracije

- 0 - Koncentracija mi je odlična.
- 1 - Mogu da se koncentrišem kao i obično.
- 2 - Teško mi je da održim koncentraciju tokom dužeg vremena.
- 3 - Ne mogu da se skoncentrišem ni na šta.

Zamor i iscrpljenost

- 0 - Ne osećam umor ili iscrpljenost više nego obično.
- 1 - Lakše se umorim ili iscrpim nego ranije.
- 2 - Previše sam umoran ili iscrpljen za mnoge stvari koje sam ranije radio.
- 3 - Previše sam umoran ili iscrpljen da bilo šta radim.

Gubitak interesovanja za seks

- 0 - Ne zapažam nikakvu promenu u mom interesovanju za seks.
- 1 - Seks me manje interesuje nego ranije.
- 2 - Seks me mnogo manje interesuje nego ranije.
- 3 - Potpuno sam izgubio interesovanje za seks.

5.

**HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU ANKSIOZNOSTI
(HAM- A- Hamilton Anxiety Rating Scale)**

	Ne postoji 0	Slabo 1	Umereno 2	Ozbiljno 3	Izraženo 4
1. Anksiozno raspoloženje (zabrinutost, predviđanje najgoreg, zloslutnost, razdražljivost)					
2. Napetost (osećanje napetosti, zamorljivost, pacijent se trgne kada mu se obratite, plačljivost, drhtanje, nemir, nesposobnost da se opusti)					
3. Strahovi (od mraka, samoće, životinja, saobraćaja, gužve)					
4. Nesanica (teškoća da zaspi, isprekidan sn, san koji ne okrepljuje i oseća umora posle buđenja, snovi, košmar, noćni strahovi)					
5. Intelektualne (kognitivne) teškoće (teškoće u koncentraciji, slabo pamćenje)					
6. Depresivno raspoloženje (gubitak interesovanja, nedostatak zadovoljstva u slobodnim aktivnostima, potištenost, rano buđenje, inverzija sna)					
7. Somatski (mišićni) simptomi (bolovi i grčevi, ukočenost, mioklonički trzaji, škr gutanje zubima, nesiguran glas, povećanje mišićnog tonusa)					
8. Somatski (senzorni) simptomi (tinitus, zamagljen vid, talasi vučine ili hladnoće, malaksalost, žiganje)					
9. Kardiovaskularni simptomi (tahikardija, palpitacije, pulsacije krvnih sudova, bol u grudima, nesvestica, preskakanje srca)					
10. Respiratorni simptomi (pritisak ili stezanje u grudima, osećaj gušenja, uzdisanje, dispnea)					
11. Gastrointestinalni simptomi (teškoće pri gutanju, flatulencija, bol u abdomenu, gorušica, osećaj punoće u truhu, muka, povraćanje, borborigmi, gubitak u težini, konstipacija)					
12. Genitourinarni simptomi (često mokrenje, nesposobnost odlaganja mokrenja, amenoreja, menoragija, razvoj frigidnosti, prevremena ejakulacija, gubitak libida, impotencija)					

13. Neurovegetativni simptomi (suvoća usta, crvenjenje, bledilo, pojačano znojenje, vrtoglavice, glavobolje od napetosti, ježenje)					
14. Ponašanje tokom intervjua (nestrpljivost, nemir ili šetkanje gore-dole, drhtanje ruku, namrštenost, napregnut izraz, uzdisanje, ili ubrzano disanje, bledilo, gutanje, podrigivanje, pojačani tetivni refleksi- trzaji, dilatiranje zenice, egzoftalmus)					

6.

SKALA APATIJE (AS - Apathy Scale)

1. Da li imate interesovanja za učenje novih stvari?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
2. Da li vas bilo šta interesuje?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
3. Da li ste zabrinuti zbog svog stanja?
 - bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
4. Da li pridajete preveliku pažnju stvarima?
 - bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
5. Da li uvek gledate da nešto radite?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
6. Da li pravite planove i imate ciljeve za budućnost?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
7. Da li ste motivisani?
 - bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0

8. Da li imate energiju za uobičajene stvari?
- bez = 3
 - minimalno= 2,
 - umereno= 1,
 - mnogo= 0
9. Da li je potreban neko da vam kaže šta da radite tokom dana?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
10. Da li ste nezainteresovani za stvari?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
11. Da li ste ravnodušni prema mnogim stvarima?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
12. Da li vam je potreban neko kao podrška, da vas inicira u započinjanju rada?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
13. Da li ste više srećni ili tužni ili nešto između?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3
14. Da li biste za sebe rekli da ste apatični?
- bez= 0,
 - minimalno= 1,
 - umereno= 2,
 - mnogo=3

REVIDIRANA ADENBRUKOVA KOGNITIVNA SKALA (ACE-R- Addenbrooke's Cognitive Examination- Revised)

PAŽNJA I ORIJENTACIJA

VREMENSKA ORIJENTACIJA

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

[Score 0-5]

PROSTORNA ORIJENTACIJA

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

[Score 0-5]

UPAMĆIVANJE

“Sada ću vam reći tri reči, a zatim ih vi ponovite za mnom“. Nakon što pacijent ponovi sve tri reči, recite:
 “Kasnije ću od vas tražiti da ih ponovite, zato se potrudite da ih zapamtite“. Bodujte samo prvi pokušaj, ali ukoliko je to neophodno ponovite ih tri puta.
 ...zapišite broj ponavljanja ____

lopta	
zastava	
drvo	

[Score 0-3]

PAŽNJA I KONCENTRACIJA

“Oduzimajte od 100-7, tako redom nastavite da oduzimate po 7 sve dok vam ne kažem da stanete!“
 (93, 86, 79, 72, 65).

“ Kako glasi reč VRATA kada bi se čitala unazad“

[Score 0-5]

(bodovati bolje urađen zadatak)

PAMĆENJE - Prisećanje

“Koje tri reči sam malo pre rekao da ponovite i da ih zapamtite?“

[Score 0-3]

PAMĆENJE – Anterogradna memorija

“Sada ću Vam reći jedno ime i prezime i adresu. Molim Vas da ih ponovite za mnom. Ponoviću ih tri puta, tako da imate vremena da naučite! Zapamtite jer ću Vas posle pitati ove podatke!”
Bodujte samo treći pokušaj.

	1. pokušaj	2. pokušaj	3. pokušaj
<i>Marko Petrović</i>
<i>Kneginje Ljubice 14</i>
<i>Zrenjanin</i>
<i>Srbija</i>

[Score 0-7]

PAMĆENJE – Retrogradna memorija

Kako se zove naš sadašnji predsednik države?
Kako se zvao bivši predsednik države?
Kako se zove poglavar Srpske Pravoslavne crkve?
Kako se zove sadašnji predsednik Rusije?

[Score 0 -4]

VERBALNA FLUENTNOST

FONEMSKA FLUENTNOST

„Nabrajjajte mi što više reči koje počinju na slovo „S“, ali ne uključujući imena ljudi, gradova i sl“. Skoruje se broj reči u minutu.

				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				total	correct

KATEGORIJALNA FLUENTNOST

„Nabrajjajte mi što više životinja koje Vam padnu na pamet, domaće...divlje...“

				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				total	correct

GOVORNE FUNKCIJE

PRAĆENJE VERBALNIH INSTRUKCIJA

" Molim vas pročitajte ovu rečenicu i uradite to što piše!"

Zatvorite oči

[Score 0-1]

TROSTRUKI NALOG

“Uzmite ovaj papir desnom rukom, savijte ga na pola i stavite ga na pod.“

[Score 0-3]

PISANJE

“Smislite sami bilo koju rečenicu i napišite je.“

Bodujte sa 1 ako rečenica sadrži subjekat i glagol.

PONAVLJANJE

Molim Vas ponovljajte za mnom

♣ „ Hipotalamus, ekscentričnost, neinteligentan, statistički“

(Skoruje se 2-ako sve izgovori tačno; 1 za 3 reči; 0 za 2 reči ili manje)

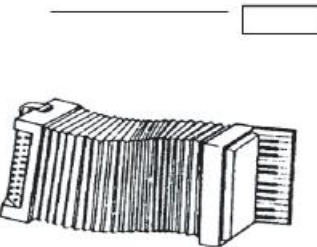
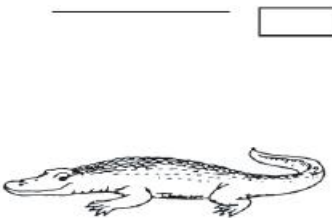
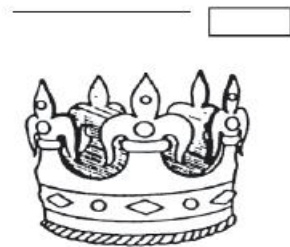
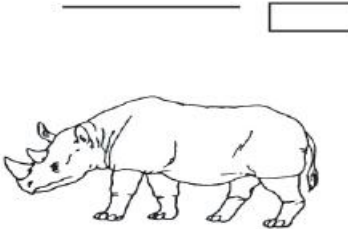
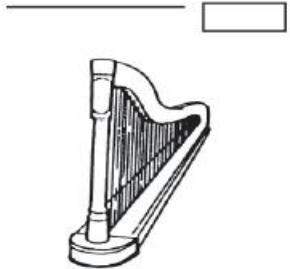
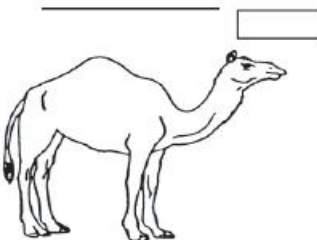
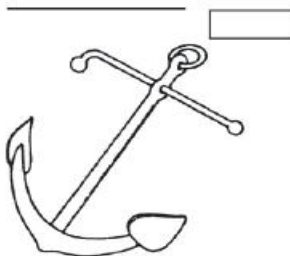
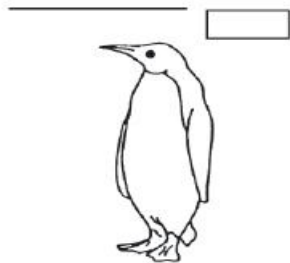
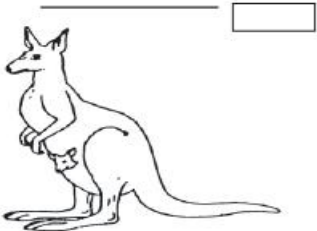
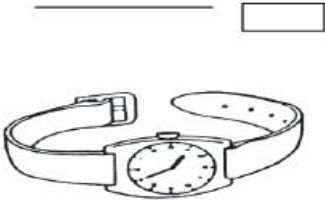
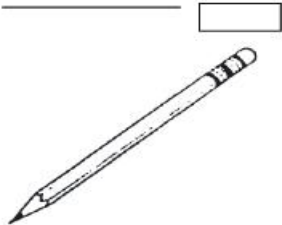
♣ „ Iznad, iza i ispod“

[Score 0-1]

♣ „Nema ali i niti ako“

[Score 0-1]

IMENOVANJE



[Score 0-10]

[Score 0-2]
pencil +
watch

RAZUMEVANJE

Koristeći gore nacrane figure, pitajte pacijenta:

- ♣ Koja od ovih figura Vas asocira na monarhiju?
- ♣ Koja od ovih figura se odnosi na torbare?
- ♣ Koja od ovih figura ima veze sa Antarktikom?
- ♣ Koja od ovih figura ima veze sa moreplovstvom?

[Score 0-4]

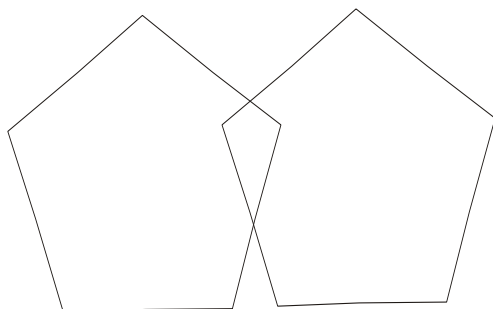
ČITANJE

seljak
biljka
otvoren
mašina
vatra

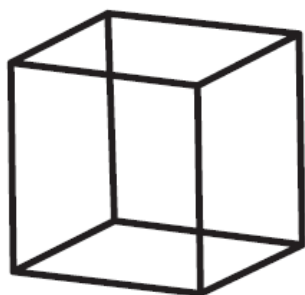
[Score 0-1]

VIDNO- PROSTORNE SPOSOBNOSTI

Zamolite pacijenta da nacрта istu figuru pored:



[Score 0-1]

[Score 0-2]

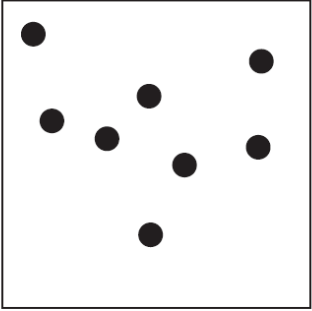
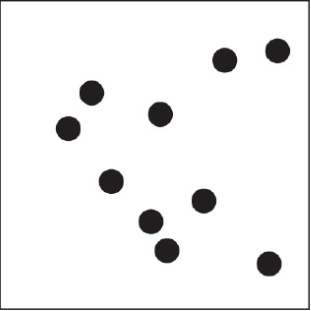
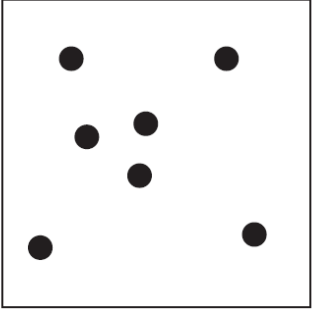
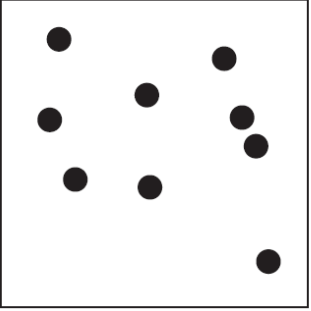
Test crtanje sata: „Nacrtajte sat sa brojevima i kazaljke koje pokazuju da je 5 h i 10 min“.
(bodovanje: krug = 1, brojevi = 2, kazaljke = 2 ukoliko je tačno)

[Score 0-5]

PERCEPCIJA

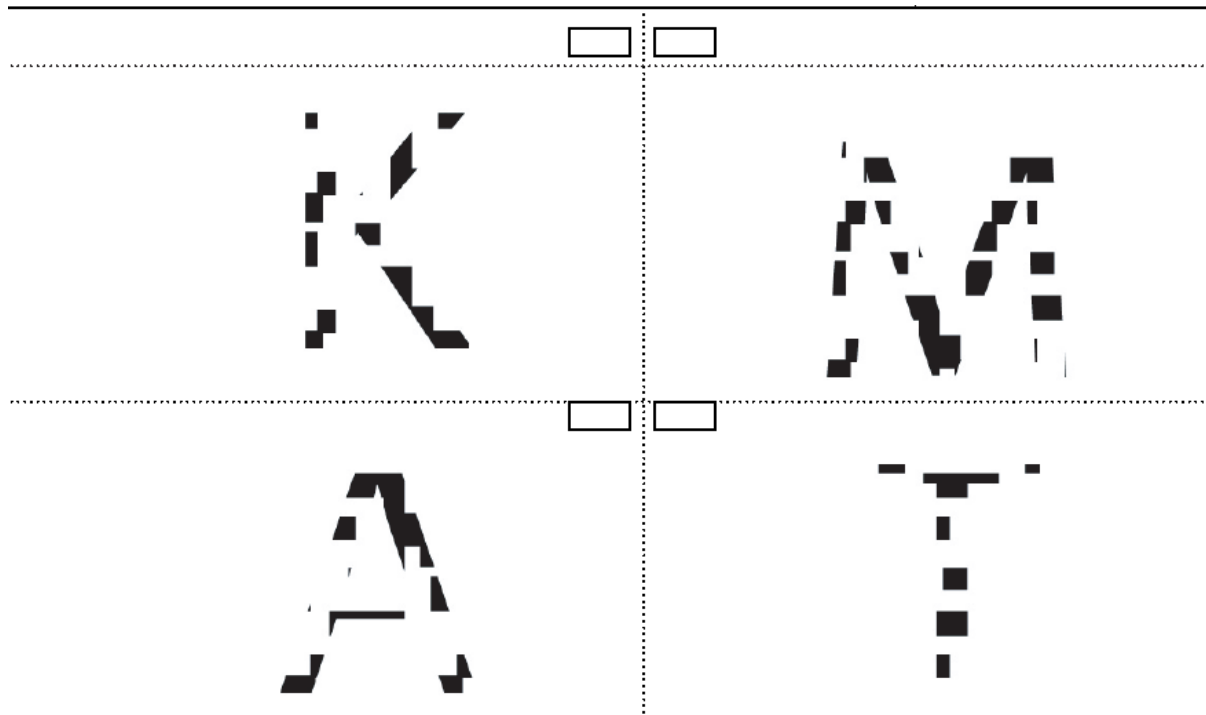
“Izbrojte mi koliko ima tačkica na ovim slikama, ali bez pokazivanja na njih.”

[Score 0-4]

“Recite mi koja su ovo slova!”

[Score 0-4]



PRISEĆANJE

„ Da li se sećate onog imena i prezimena i adrese koju sam Vam pre nekoliko minuta rekao?“

Marko Petrović

Kneginje Ljubice 14

Zrenjanin

Srbija

[Score 0-7]

REKOGNICIJA

Ovaj test se radi ukoliko se pacijent ne seti jednog ili više podataka iz prethodnog zadatka. Ukoliko je sve ispravno, preskočite ovo pitanje i dajte 5 bodova.

Miloš Petrović	Marko Petrović	Petar Marković	prisećanje	
Kneginje Zorke	Carice Milice	Kneginje Ljubice	prisećanje	
41	14	16	prisećanje	
Zaječar	Zrenjanin	Beograd	prisećanje	
Srbija	Crna Gora	Vojvodina	prisećanje	

[Score 0-5]

UKUPAN BROJ BODOVA	
MMSE	/30
ACE-R	/100
Subskorovi	
Pažnja i orijentacija	/18
Pamćenje	/26
Verbalna fluentnost	/14
Govor	/26
Vidno- prostorne sposobnosti	/16

8.

BATERIJA ZA PROCENU FRONTALNIH FUNKCIJA (FAB - Frontal Assessment Battery at Bedside)

1. Konceptualizacija (sličnosti)

“Po čemu su slični, odnosno šta je zajedničko za...?”

Pomorandžu i bananu (Ako pacijent totalno pogreši i kaže: “nema nikakve sličnosti” ili delimično pogrešno odgovori: “slični su po tome što imaju koru,” podstaknite pacijenta tako što ćete reći: “i pomorandža i banana su...”; ali skorujte 0 za ovo pitanje; nemojte pomagati pacijentu za sledeća dva podpitanja:

Sto i stolica

Lala, ruža i narcis

Bodovanje: samo odgovori koji podrazumevaju kategorisanje nabrojanih reči se smatraju korektnim [voće, nameštaj, cveće]

Broj korektnih odgovora: 3 2 1 0

2. Fonemska fluentnost (mental flexibility)

“Pokušajte da mi nabrojite što više reči koje počinju slovom ‘S,’ bilo koje reči ali izuzimajući vlastite imenice, odnosno imena ljudi, gradova i sl.” Ako pacijent u prvih pet sekundi ne kaže ni jednu reč, podstaknite ga: “npr. stolica.” Ako pacijent opet ne kaže ni jednu reč u narednih 10 sekundi, ponovite: “bilo koja reč koja počinje na slovo ‘S’ “. Vreme je ograničeno na 60 sekundi.

Bodovanje: ne boduju se ponovljene reči, varijacije istih reči tipa lim, limar i sl., kao i gore pomenute vlastite imenice.

Više od 9 reči: 3 boda

Od 6 do 9 reči: 2 boda

Od 3 do 5 reči: 1 bod

Manje od 3 reči: 0 bodova

3. Motorne serije (programming)

“Pogledajte pažljivo u mene i obratite pažnju na ono što ću sada da uradim.”

Ispitivač, koji sedi naspram pacijenta, tri puta uzastopno levom rukom treba da ponovi Lurijinu seriju ”pesnica–ivica–dlan.”

“Sada, sa vašom desnom rukom uradite istu ovu seriju pokreta, prvo ćemo zajedno, a potom vi sami.”

Ispitivač ponavlja Lurijinu seriju tri puta sa pacijentom, a potom mu kaže: “Sada, uradite isto ovo sami, bez moje pomoći.”

Bodovanje:

Ako pacijent korektno uradi svih 6 serija uzastopno: 3 boda

Ako pacijent korektno uradi najmanje 3 serije uzastopno, ali u delu testa kada to radi samostalno: 2 boda

Ako pacijent ne može da uradi ni jednu seriju samostalno, ali sva tri puta kada radi paralelno sa ispitivačem izvede korektno: 1 bod

Pacijent ne može da izvede korektno tri uzastopne serije, čak i kada radi paralelno sa ispitivačem: 0 bodova

4. Konfliktni nalozi (Conflicting instructions- sensitivity to interference)

“Kada ja tapšem jednom, Vi tapšite 2 puta.”

Da bi bili sigurni da je pacijent razumeo šta se traži od njega da uradi, dozvoljeno je tri puta ponoviti ovu seriju: 1-1-1.

“A kada, ja tapšem dva puta, Vi treba jednom.”

Da bi bili sigurni da je pacijent razumeo šta se traži od njega da uradi, dozvoljeno je tri puta ponoviti ovu seriju: 2-2-2.

Potom ispitivač treba da izvede sledeću seriju:

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Bodovanje:

Bez greške: 3 boda

Jedna ili dve greške: 2 boda

Više od dve greške: 1 bod

Ako pacijent tapše isto kao I ispitivač najmanje 4 puta uzastopno: 0 bodova

5. Kontrola inhibicije (Go–No Go- inhibitory control)

“Kada ja tapšem jednom i Vi tapšite isto jednom.”

Da bi bili sigurni da je pacijent razumeo šta se traži od njega da uradi, dozvoljeno je tri puta ponoviti ovu seriju: 1-1-1.

“Kada ja tapšem 2 puta, Vi nemojte tapšati.”

Da bi bili sigurni da je pacijent razumeo šta se traži od njega da uradi, dozvoljeno je tri puta ponoviti ovu seriju: 2-2-2. Potom ispitivač treba da izvede sledeću seriju: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Bodovanje:

Bez greške: 3 boda

Jedna ili dve greške: 2 boda

Više od dve greške: 1 bod

Ako pacijent tapše isto kao I ispitivač najmanje 4 puta uzastopno: 0 bodova

6. Autonomno ponašanje (Prehension behavior- environmental autonomy)

“Nemojte sada dodirivati moje ruke.”

Ispitivač sedi naspram pacijenta; potom namešta šake pacijenta sa dlanovima okrenutim na gore na njegova kolena. Potom, ispitivač ne treba ništa da govori, niti da gleda u pacijenta, prinosi svoje ruke blizu ruku pacijenta i dodiruje dlanove na obe ruke, da bi video da li će pacijent spontano da zgrabi njegove ruke. Ukoliko ga pacijent uzme za ruku, ispitivač treba da ponovo kaže “Molim Vas, nemojte sada dodirivati moje ruke.”

Bodovanje:

Pacijent nije uhvatio šake ispitivača: 3 boda

Pacijent okleva i pita ispitivača šta treba da uradi: 2 boda

Pacijent hvata ispitivača za šake bez oklevanja: 1 bod

Pacijent hvata ispitivača za šake posle ponovljene instrukcije da to ne radi: 0 bodova

SKOR: /18

9.

EGZEKUTIVNI INTERVJU (EXIT 25- The Executive Interview)

1 ZADATAK BROJ-SLOVA

“Molim vas da mi kažete neke brojeve i slova, na sledeći način.”

“1 A, 2 B, 3 šta ide sledeće?” “C”

“sad Vi krenite od boja jedan, i nastavite dok Vas ja ne zaustavim.”

1 2 3 4 5

A B C D E

Stop

0 – bez greške

1 – završava zadatak uz podsećanje ili ponavljanje instrukcija

2 – ne izvršava zadatak

3 FLUENTNOST DIZAJNA

“Pogledajte ove slike. Svaka je napravljena od samo 4 linije. Sada Vi imate jedan minut da nacrtate što više RAZLIČITIH dizajna. Pravilo je da svi moraju biti nacrtani sa samo 4 linije i da se moraju razlikovati jedan od drugog. Počnite sada!

0 – 10 ili više jedinstvenih dizajna (bez kopiranja primera)

1 – 5-9 jedinstvenih dizajna

2 – manje od 5 jedinstvenih crteža

2 FONEMSKA FLUENTNOST

“Reći ću Vam jedno slovo. Vaš zadatak je da za jedan minut nabrojite što više reči koje počinju na to slovo”. Šta biste na primer rekli na slovo “P” ? park, prikolica, pustinja.... i tako dalje.....Da li ste spremni?
Na slovo, na slovo “A”

- 0 – 10 ili više reči
- 1 – 5-9 reči
- 2 – manje od 5 reči

4 PONAVLJANJE NEPRAVILNO IZGOVORENIH REČENICA

Slušajte pažljivo i ponovite ove rečenice ispravno! (pročitajte rečenice neutralnim tonom)

1. Ringe ringe jaja
2. Sutra kada postajem pionir
3. Čoban pere ovčice
4. Puca, puca bela staza
5. “A B V G D Đ E

- 0 – bez greške
- 1 – ne uspeva da napravi jednu ili više izmena
- 2 – nastavlja sa jednim ili više izraza (npr, pršti, pršti bela staza, eto nama deda mraza--)

5 PERCEPCIJA TEME

(Pokažite sliku pacijentu). “recite mi šta se dešava na ovoj slici?”

- 0 – spontano ispriča priču (mesto, likovi, radnja)
- 1 – ispriča priču uz podsticanje (“još nešto?”)
- 2 – ne može da ispriča priču bez obzira na podsticaj



6 UPAMĆIVANJE/PAŽNJA

“Zapamtite ove tri reči:

KNJIGA, DRVO, KUĆA”

(Pacijent ne ponavlja dok ne nauči sve tri reči)

“Zapamtite te reči, jer ću tražiti da ih ponovite kasnije”

“Sada mi recite, kako se piše reč PAS?”

“Dobro, recite mi sada, kako se otpozadi piše ta reč?”

“OK, sada mi ponovite one tri reči koje sam tražio da zapamtite“

0 - pacijent se seća nekih ili svih reči, ne pominje reč PAS (ispitivač može podsticati pacijenta pitajući ”još nešto?”)

1 – Drugi odgovor, opiši _____

2 – pacijent navodi reč MAČKA, kao jednu od tri reči koje je trebalo da zapamti, perseverira

BRAON

7 ZADATAK ZA OMETANJE

“Koje su boje ova slova?” (vidi natpis gore)
Ispitivač pokazuje pacijentu slovo po slovo.

0 – ”crne”

1 – ”braon”, ponoviti pitanje još jednom, onda odgovara ”crne”

2 – ”braon”, ponoviti pitanje još jednom, ali i dalje navodi za jedno ili više slova da su braon boje

8 AUTOMATSKO PONAŠANJE I

(Pacijent drži ruku sa dlanovima okrenutim na dole)

“Opustite se da Vam proverim reflekse”

Rotira se pacijentova ruka u zglobu lakta kao da se ispituje ”fenomen zupčastog točka”.

Obratite pažnju na pacijentovo aktivno učestvovanje ili anticipaciju pokreta.

0 – Pacijent ostaje pasivan

1 – prati pokret ispitivača

2 – pacijent aktivno kopira cirkularni pokret

9 AUTOMATSKO PONAŠANJE II

(Pacijent drži ruku sa dlanovima okrenutim na gore)

“ Opustite se.”

Ispitivač počinje da gura pacijentove šake u suprotnom pravcu, prvo nežno, a zatim sve jače. Obratite pažnju na aktivno učestvovanje pacijenta u ovoj radnji.

0 – Pacijent ne pruža otpor, ostaje pasivan

1 – neodređen, dvoumi se

2 – aktivno učestvuje u pokretu, agonistički ili antagonistički

10 REFLEKS HVATANJA

(Pacijent drži ruku sa dlanovima okrenutim na dole)

“ Opustite se.”

Ispitivač treba da dodirne oba dlana pacijenta, i obraća pažnju da li postoji refleks hvatanja.

0 – ne postoji refleks hvatanja

1 – neodređen, dvoumi se

2 – prisutan refleks hvatanja.

11 SOCIJALNE NAVIKE

Gledajte pacijenta pravo u oči. Izbrojte do tri držeći pogled na njegovim očima. Zatim recite: “Hvala vam”.

0 – odgovara pitanjem ”Hvala, za šta?”

1 – drugi odgovor, opišite _____

2 – ”Nema na čemu”

12 MOTORNA IMPERZISTENCIJA

“Isplazite jezik i recite ’aaaa’, dok ja ne kažem stop”

“Sad” , izbrojte u sebi do tri.

(pacijent mora vokalizovati u konstantom tonu, bez fluktuacija)

0 – izvršava zadatak sponatno

1 – izvršava zadatak, ali po modelu koji pokazuje ispitivač (imitirajući ispitivača)

2 – ne ispunjava zadatak, ne može ni da imitira pokret

13 REFLEKS PUĆENJA

“Opustite se”

(Ispitivač izvodi refleks pućenja)

0 – nije prisutan

1 – nesiguran, sumnjiv refleks pućenja

2 – prisutan refleks pućenja

3 – prisutan refleks sisanja

14 PROBA PRST-NOS-PRST

(Ispitivač drži podignut kažiprst)

“Dodirnite moj prst”. Ostavljajući prst na istom mestu, ispitivač kaže: ”sada dotaknite svoj nos”.

0 – pacijent ispunjava zadatak jednom rukom

1 – drugi odgovor, opišite _____

2 – pacijent ispunjava zadatak, koristeći drugu ruku (ruku kojime je počeo zadatak zadržava na prstu ispitivača)

15 DA-NE ZADATAK

“Kada ja dotaknem svoj nos, Vi podignite svoj prst, ovako (ispitivač podigne kažiprst).

“Kada ja podignem prst, Vi dotaknite svoj nos, ovako (ispitivač dotakne svoj nos kažiprstom)”.

Ako je potrebno i ako je moguće, pacijent ponovi zadatak.

Ispitivač počinje zadatak, i ostavlja prst na početnoj poziciji, dok ne dobije odgovor od pacijenta.

Ispitivač

Prst

Nos

Prst

Prst

Nos

Pacijent

Nos

Prst

Nos

Nos

Prst

0 – dobro obavlja celu sekvencu

1 – ispravno obavlja zadatak, ali uz podsticaj ili ponavljane instrukcije

2 – ne ispunjava zadatak ni uz podsticanje i ponovljene instrukcije

16 EHOPRAKSIJA

“Sada me pažljivo slušajte. Treba da uradite tačno ono što ja kažem. Spremni?”

“Dodirnite Vaše uvo“. Ispitivač treba da dotakne svoj nos u da ostane u svom položaju.

0 – pacijent dodiruje svoje uvo

1 – drugi odgovor, opiši _____

(traži tačku između uva i nosa)

2 – pacijent dodiruje svoj nos

0 – adekvatno izvršava pokret

1 – adekvatno izvršava zadatak uz podsticaj ili ponavljana uputstva

2 – ne izvršava zadatak, bez obzira na podsticaj i ponavljane instrukcije

17 Lurijina sekvenca I



Dlan/pesnica

“Možete li da uradite sledeće?”

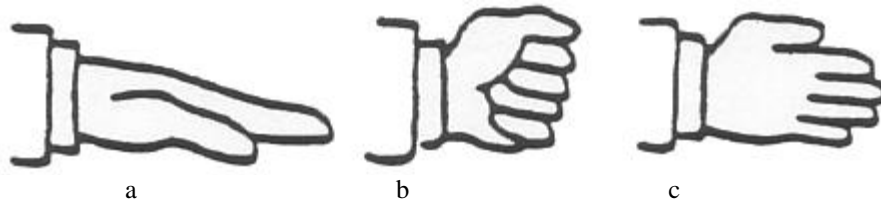
Recite pacijentu da posmatra dok Vi naizmenično otvarate i zatvarate dlanove na rukama. Kada pacijent počne da izvršava zadatak, recite mu da nastavi dok ga ne zaustavite. Izbrojte broj tačno izvršenih dlan/pesnica ciklusa.

0 – 4 ciklusa bez greške nakon što ispitivač prestane

1 – 4 ciklusa, ali sa verbalnim podsticajem (”nastavite”) ili uz prateći model ispitivača

2 – ne izvršava zadatak, bez obzira na verbalni podsticaj ili model ispitivača (obratite pažnju i na ”pauze u srednjem položaju”)

18 Lurijina sekvenca II



3 Ruke

“Možete li da uradite sledeće?”

Ispitivač pravi modele kao na slici, dok pacijent ima zadatak da imitira svaki korak.

“Sada radite što i ja radim” (ispitivač ponavlja sekvencu više puta). ”Nastavite da radite tako dok ja ne kažem stop” (ispitivač prestaje).

0 – 3 ciklusa bez greške kada ispitivač prestane

1 – 3 ciklusa pošto ispitivač prestane, uz podsticaj ”nastavite” ili uz imitiranje ispitivača

2 – ne izvršava zadatak ni uz verbalni podsticaj ili model ispitivača

19 ZADATAK HVATANJA

Ispitivač postavu ruke u položaj kakav je pokazajn na slici.



“Stisnite moje prste”

0 – pacijent hvata prste

1 – drugi odgovor, opišite _____

2 – pacijent sasatavlja ruke ispitivača

20 EHOPRAKSIJA II

Iznenada i bez upozorenja, ispitivač udari dlan o dlan, kao da tapše.

0 – pacijent ne imitira ispitivača

1 – pacijent okleva, nesiguran je

2 – pacijent imitira ispitivača

21 IZVRŠAVANJE SLOŽENIH ZADATAKA

”Stavite Vašu levu ruku na Vašu glavu i zatvorite oči.”

Ukoliko pacijent pita da li je dobro uradio zadatak, ispitivač treba da ostane rezervisan i da ne da odgovor.

BRZO PREĐITE NA SLEDEĆI ZADATAK

0 – pacijent prestaje kada počne sledeći zadatak

1 – pacijent je nesiguran, ostaje u tom položaju tokom dela sledećeg zadatka

2 – pacijent održava zadati položaj tokom celog sledećeg zadatka, mora mu se naglasiti da može da prestane

22 ZADATAK NABRAJANJA INVERZNIH SERIJA

Recite ispitaniku da nabraja mesece u godini.

„Sada počnite od januara i nabrajajte mesece u nazad!”

0 – bez greške, nabranje bar dok se ne prođe septembar

1 – pređe septembar, ali zahteva ponavljanje uputstava („Počnite od januara i nabrajajte u nazad“)

2 – nije u mogućnosti da ispuni zadatak uprkos uputstvima

23 ZADATAK BROJANJA

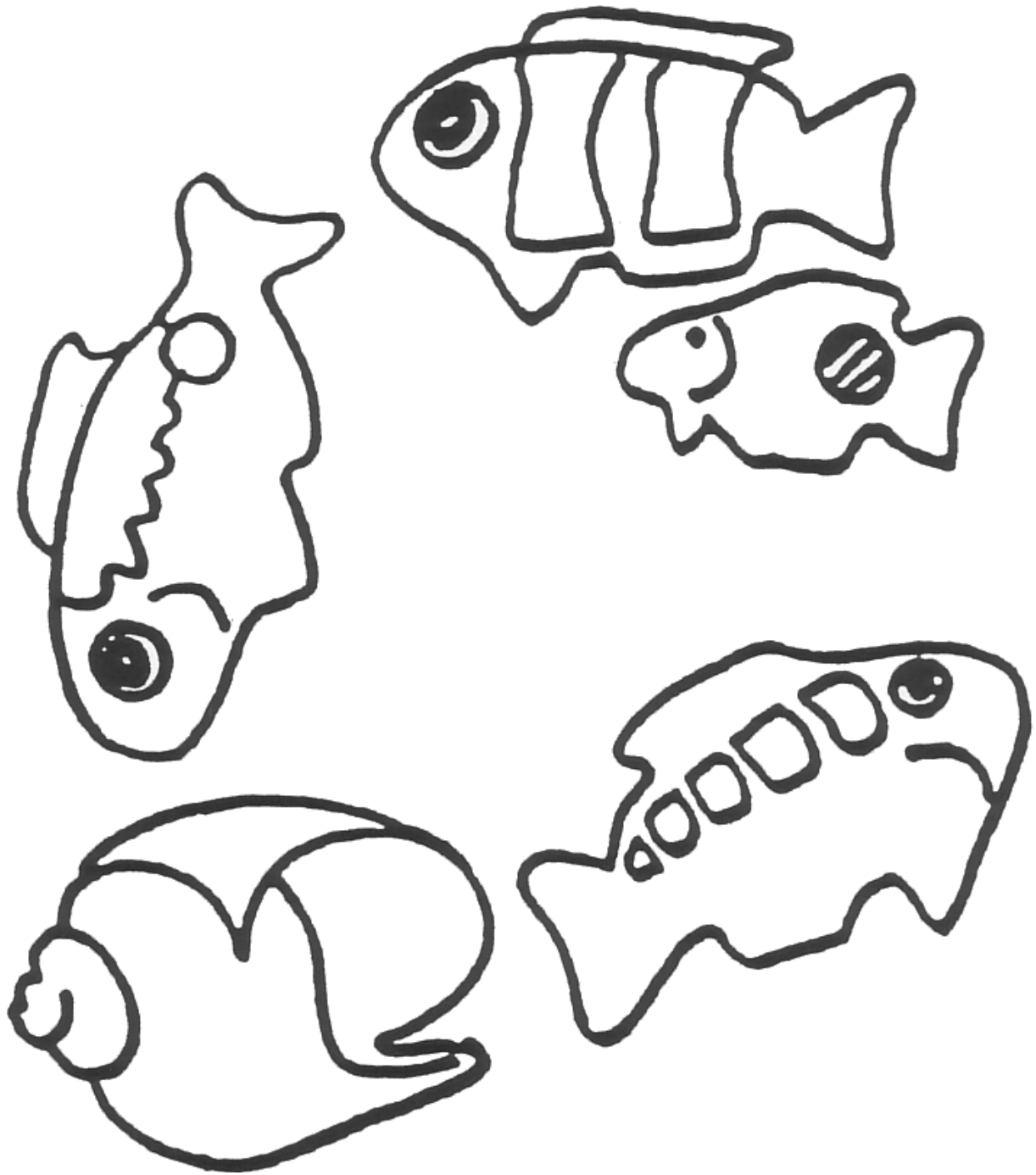
Ispitivač pokazuje svaku figuru na slici ispod u pravcu kazaljke na satu.

“Molim vas izbrojte naglas ribe na slici.”

0 – četiri

1 – manje od četiri

2 – više od četiri



24 UTILIZACIONO PONAŠANJE

Ispitivač drži olovku, "dramatično" je prezentuje pacijentu i pita: "kako se ovo zove?"

0 – "olovka"

1 – hvata predmet, okleva

2 – pacijent uzima olovku od ispitivača (utilizaciono ponašanje)

25 IMITACIJA

Ispitivač savija zglobov ručja, pokazuje ga i pita pacijenta: "kako se ovo zove?"

0 – "zglob" ili "ručni zglob"

1 – drugi odgovor, opišite _____

2 – pacijent savija zglob kao ispitivač (ehopraksija)

1. PRILOG 2

U Prilogu 2 dat je tabelarni prikaz korelacija kliničkih i neuropsiholoških parametara sa parametrima hoda u podgrupama H&Y 1, H&Y 2 i H&Y 3:

Tabela A. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda podgrupe H&Y 1

Tabela B. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda u podgrupi H&Y 2

Tabela C. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda u podgrupi H&Y 3

Tabela D. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 1

Tabela E. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 2

Tabela F. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 3

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Starost	ST 0,369	CVSL0,366	CVST -0,310	CVSL 0,328
		CVST -0,630	CVDS -0,295	CVST -0,414
		CVDS -0,549		
UPDRS III	SL -0,421	CT 0,309	CT -0,376	SL -0,355
		SL -0,400		CVST -0,380
		ST 0,295		
HAM-D	CT 0,444	ST 0,410	CT 0,484	CT 0,455
	SL -0,537	SL -0,523	SL -0,585	SL -0,601
	DS 0,418	ST 0,377	ST 0,344	DS 0,463
	CVST 0,313	DS 0,333	DS 0,490	
		CVSL 0,296	CVCT 0,544	
			CVSL 0,489	
			CVDS 0,391	
BDI II	CT 0,534	CT 0,598	CT 0,734	CT 0,637
	SL -0,720	SL -0,632	SL -0,746	SL -0,642
	DS 0,675	ST 0,424	ST 0,383	ST 0,337
	CVSL 0,402	DS 0,626	DS 0,832	DS 0,708
	CVST 0,640		CVCT 0,766	CVCT 0,307
			CVSL 0,659	
			CVDS 0,537	
AS	CT 0,457	CT 0,392	CT 0,536	CT 0,395
	SL -0,384	SL -0,356	SL -0,404	SL -0,300
	ST 0,352	ST 0,342	ST 0,434	ST 0,341
	DS 0,415	DS 0,331	DS 0,510	CVCT 0,338
			CVCT 0,705	
			CVSL 0,468	
			CVDS 0,684	

Tabela A. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda u podgrupi H&Y 1.

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Starost	CT 0,335	CT 0,363	SL -0,591	CT 0,324
	SL -0,493	SL -0,562	CVSL 0,475	SL -0,606
	CVCT 0,499	DS 0,384		CVCT 0,445
	CVSL 0,446	CVCT 0,417		CVSL 0,543
	CVST 0,452	CVSL 0,551		
	CVDS 0,518			
UPDRS III	CT 0,545	SL -0,464	SL -0,396	SL -0,451
	SL -0,478	CVSL 0,446	CVCT 0,324	CVSL 0,560
	ST 0,418		CVSL 0,476	CVST 0,461
	DS 0,547		CVST 0,384	
	CVCT 0,366			
HAM-D	CVCT 0,38	SL -0,327	CVCT 0,621	SL -0,344
		CVSL 0,474	CVSL 0,547	CVCT 0,324
			CVST 0,409	CVSL 0,558
			CVDS 0,536	
BDI II		CVST -0,392	CVDS 0,445	
		CVDS -0,386		
AS	CVCT 0,296	CVSL 0,357		CVSL 0,449
	CVSL 0,321			
HAM-A	SL -0,32	SL -0,356	SL -0,305	SL -0,356
	DS 0,373	CVCT 0,332	CVCT 0,728	CVCT 0,479
	CVCT 0,544	CVSL 0,598	CVSL 0,677	CVSL 0,574
	CVSL 0,377		CVST 0,462	CVST 0,431

Tabela B. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda u podgrupi H&Y 2.

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Starost	SL -0,363	SL -0,362	SL -0,453	SL -0,473
	CVDS 0,309		CVSL 0,651	CVCT -0,331
				CVSL 0,474
UPDRS III				CVDS -0,416
				CVCT 0,450
				CVST 0,419
HAM-D		CVST 0,292	CVCT 0,530	CVCT 0,632
		CVDS 0,338	CVDS 0,506	CVST 0,408
				CVDS 0,758
BDI II			CVCT 0,441	CVCT 0,575
			CVSL -0,350	CVST 0,345
			CVDS 0,608	CVDS 0,639
AS	CVCT 0,382		DS 0,367	CT 0,390
	CVSL 0,340		CVCT 0,705	SL -0,328
			CVST 0,591	DS 0,559
			CVDS 0,595	CVCT 0,656
				CVSL 0,345
				CVST 0,538
HAM-A		CVST 0,388	CVCT 0,490	CVCT 0,748
			CVDS 0,443	CVST 0,571
				CVDS 0,612
FAB				
EXIT			SL -0,307	SL -0,307
			CVSL 0,405	ST -0,331
MMSE				CVSL 0,405

Tabela C. Korelacije kliničkih parametara i parametara hoda u podgrupi H&Y 3.

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Ukupni FAB	CVCT -0,802	CVCT -0,538	SL 0,743	SL 0,817
	CVSL -0,682	CVSL -0,603	DS -0,579	DS -0,646
	CVST -0,740		CVCT -0,681	CVCT -0,357
	CVDS -0,604		CVSL -0,814	CVSL -0,809
Konceptualizacija	ST 0,361	CT 0,323	SL 0,451	SL 0,604
	CVCT -0,673	ST 0,456	ST 0,405	ST 0,397
	CVSL -0,554		CVCT -0,391	DS -0,475
	CVST -0,649		CVSL -0,643	CVSL -0,627
	CVDS -0,452		CVST -0,462	
Fonemska fluentnost	CVCT -0,924	CT 0,343	SL 0,571	SL 0,714
	CVSL -0,709	CVCT -0,468	DS -0,308	DS -0,453
	CVST -0,618	CVSL -0,786	CVCT -0,381	CVSL -0,890
	CVDS -0,665		CVSL -0,762	
Motorne serije	CVCT -0,662	CVSL -0,602	CT -0,375	SL 0,644
	CVSL -0,559	CVST 0,422	SL 0,578	DS -0,670
	CVST -0,398	CVDS 0,436	DS -0,562	CVSL -0,781
	CVDS -0,424		CVCT -0,560	
			CVSL -0,772	
Konfliktni nalozi	CVCT -0,582	SL 0,595	CT -0,285	SL 0,898
	CVSL -0,439	CVCT -0,543	SL 0,857	DS -0,707
	CVST -0,783	CVSL -0,482	DS -0,617	CVSL -0,693
			CVCT -0,471	
			CVSL -0,490	
Kontrola inhibicije	CVCT -0,547	CVSL -0,382	SL 0,297	SL 0,413
	CVSL -0,506		DS -0,425	DS -0,462
	CVST -0,443		CVCT -0,626	CVSL -0,515
	CVDS -0,555		CVSL -0,746	
Autonomno ponašanje	-	-	-	-
ACE-R	CT -0,365	CT -0,449	CT -0,555	CT -0,473
	SL 0,500	SL 0,443	SL 0,593	SL 0,534
	DS -0,518	DS -0,542	DS -0,718	DS -0,609
	CVSL -0,484		CVCT -0,675	CVSL -0,334
	CVST -0,513		CVSL -0,715	
Pažnja i orijentacija		CVDS 0,350	SL 0,352	SL 0,371
			CVCT -0,366	
			CVSL -0,368	
Pamćenje	SL 0,378	CT -0,403	CT -0,541	CT -0,460
	DS -0,547	SL 0,296	SL 0,518	SL 0,440
	CVSL -0,597	DS -0,582	DS -0,724	DS -0,648
	CVST -0,529	CVST -0,312	CV CT -0,0541	CVSL -0,396
			CVSL -0,729	
Fonemska fluentnost			CVDS -0,364	
	SL 0,341	CT -0,329	CT -0,376	CT -0,349
		SL 0,412	SL 0,414	SL 0,383
		DS -0,344	DS -0,447	DS -0,36
			CVCT -0,677	
			CVSL -0,415	
Kategorijalna fluentnost			CVST -0,402	
			CVDS -0,706	
	CT -0,367	CT -0,375	CT -0,437	CT -0,374
	SL 0,457	SL 0,400	SL 0,448	SL 0,457
	DS -0,357	ST -0,343	DS -0,488	DS -0,374
	CVSL -0,329	DS -0,303	CVCT -0,602	
Govorne funkcije		CVDS 0,31	CVSL -0,565	
			CVDS -0,492	
	SL 0,548	CT -0,346	CT -0,400	CT -0,335
	DS -0,494	SL 0,455	SL 0,491	SL 0,418
	CVST -0,455	DS -0,496	DS -0,596	DS -0,473
Vidno- prostorne funkcije		CVST -0,322	CVCT -0,504	
			CVSL -0,483	
			CVDS -0,460	
EXIT				CVST 0,322
				CVDS 0,341
	CVCT 0,532	CVSL 0,766	CT -0,400	SL -0,462
	CVSL 0,576		SL 0,491	ST -0,409
	CVDS 0,454		DS -0,596	CVSL 0,513
MMSE			CVCT -0,504	CVST -0,446
			CVSL -0,483	
			CVDS -0,460	
	SL 0,331	SL 0,340	CT -0,362	CT -0,3
	CVCT -0,317	CVSL -0,484	SL 0,577	SL 0,620
		DS -0,458	DS -0,451	
		CVCT -0,470	CVSL -0,531	
		CVSL -0,652		

Tabela D. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 1.

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Ukupni FAB	CT -0,467	CT -0,502	CT -0,570	CT -0,579
	SL 0,375	SL 0,436	SL 0,453	SL 0,514
	ST -0,392	ST -0,466	ST -0,458	ST -0,365
	DS -0,416	DS -0,393	DS -0,531	DS -0,598
	CVCT -0,695	CVCT -0,586	CVCT -0,678	CVCT -0,754
	CVSL -0,647	CVSL -0,517	CVSL -0,461	CVSL -0,600
	CVST -0,656		CVST -0,477	CVST -0,505
Konceptualizacija	CVDS -0,588		CVDS -0,385	CVDS -0,351
	CVSL -0,39	ST -0,322	ST -0,401	ST -0,377
	CVST -0,858	CVCT -0,323		CVCT -0,404
Fonemska fluentnost	CVDS -0,752			CVSL -0,377
				CVDS -0,379
	CT -0,528	CT -0,644	CT -0,602	CT -0,501
	SL 0,517	SL 0,510	SL 0,549	SL 0,526
	ST -0,472	ST -0,546	ST -0,399	DS -0,584
	DS -0,481	DS -0,563	DS -0,617	
	CVCT -0,306		CVCT -0,459	
Motorne serije	CVSL -0,488			
	CVDS -0,398			
	DS -0,346	CT -0,359	CT -0,345	CT -0,475
	CVCT -0,843	DS -0,442	DS -0,392	ST 0,381
	CVST -0,637	CVCT -0,811	CVCT -0,716	DS -0,559
Konfliktni nalozi	CVDS -0,506	CVSL -0,692	CVSL -0,551	CVCT -0,920
	CVCT -0,525	SL 0,308	CVST -0,436	SL -0,661
	CVSL -0,493	ST -0,316	CVDS -0,416	CVST -0,604
	CVST -0,774	CVCT -0,439		
Kontrola inhibicije	CVDS -0,554	CVSL -0,342		
	CT -0,483	CT -0,394	CT -0,377	CT -0,355
	SL 0,295	SL 0,312	DS -0,407	SL 0,337
	ST -0,374	DS -0,413	CVCT -0,582	DS -0,46
	DS -0,472	CVSL -0,48	CVSL -0,432	CVCT -0,565
	CVCT -0,610		CVST -0,397	CVSL -0,529
	CVSL -0,449		CVDS -0,348	CVST -0,584
CVST -0,406				
CVDS -0,423				
Autonomno ponašanje	-	-	-	-
ACE-R	CT -0,511	CT -0,523	CT -0,475	CT -0,475
	SL 0,329	SL 0,416	SL 0,441	SL 0,530
	ST -0,461	ST -0,421	DS -0,535	DS -0,606
	DS -0,434	DS -0,457	CVCT -0,468	CVCT -0,545
	CVCT -0,573	CVCT -0,553	CVSL -0,458	CVSL -0,555
	CVSL -0,627	CVSL -0,548	CVST -0,306	CVST -0,438
	CVST -0,353			
Pažnja i orijentacija	CVDS -0,425			
	CT -0,326	CT -0,41	CT -0,349	CT -0,458
	DS -0,431	SL 0,304	DS -0,471	SL 0,373
	CVCT -0,699	DS -0,565	CVCT -0,692	DS -0,606
	CVSL -0,558	CVCT -0,602	CVSL -0,641	CVCT -0,816
Pamćenje		CVSL -0,716	CVST -0,329	CVSL -0,632
			CVDS -0,327	CVST -0,496
	CT -0,301	CT -0,418	SL 0,323	CT -0,311
	DS -0,413	SL 0,32	DS -0,395	SL 0,388
	CVCT -0,461	DS -0,464	CVCT -0,429	DS -0,459
	CVSL -0,647	CVCT -0,442	CVSL -0,467	CVCT -0,422
Fonemska fluentnost		CVSL -0,518		CVSL -0,379
		CVST 0,4		
		CVDS 0,535		
	CT -0,452	CT -0,495	CT -0,501	CT -0,433
	SL 0,500	SL 0,504	SL 0,520	SL 0,531
Kategorijalna fluentnost	ST -0,391	ST -0,362	ST -0,339	DS -0,492
	DS -0,424	DS -0,458	DS -0,512	CVSL -0,329
	CVCT -0,364		CVCT -0,528	
	CVSL -0,591		CVSL -0,360	
Govorne funkcije	CVCT -0,745	CVCT -0,746	CVCT -0,552	DS -0,348
	CVSL -0,639	CVSL -0,697	CVSL -0,483	CVCT -0,765
	CVST -0,660		CVST -0,391	CVSL -0,661
	CVDS -0,494		CVDS -0,396	CVST -0,590
Vidno- prostorne funkcije				CVDS -0,356
	ST -0,494	CT -0,434	CT -0,398	CT -0,446
		ST -0,582	ST -0,490	ST -0,366
		CVCT -0,3		DS -0,397
	CT -0,672	CT -0,559	CT -0,533	CT -0,484
SL 0,499	SL 0,583	SL 0,592	SL 0,685	
ST -0,598	ST -0,327	DS -0,672	DS -0,697	
DS -0,601	DS -0,602	CVCT -0,604	CVCT -0,497	
CVCT -0,661	CVCT -0,532	CVSL -0,601	CVSL -0,698	
CVSL -0,46	CVSL -0,673	CVST -0,481	CVST -0,659	
CVDS -0,44		CVDS -0,368		

Tabela E. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 2.

EXIT	CT 0,314	CT 0,338	CT 0,390	CT 0,455
	CVCT 0,687	SL -0,346	SL -0,385	SL -0,479
	CVSL 0,638	ST 0,317	DS 0,386	DS 0,482
	CVST 0,801	CVCT 0,651	CVCT 0,544	CVCT 0,811
	CVDS0,613	CVSL 0,559	CVSL 0,454	CV SL 0,653
		CVST 0,521	CVST 0,503	
		CVDS 0,304	CVDS 0,503	
MMSE	CT -0,375	CT -0,536	CT -0,349	CT -0,452
	DS -0,483	SL 0,409	SL 0,397	SL 0,518
	CVCT -0,635	DS -0,633	DS -0,504	DS -0,654
	CVSL -0,762	CVCT -0,646	CVCT -0,403	CVCT -0,674
	CVST -0,340	CVSL -0,692	CVSL -0,600	CVSL -0,673
			CVST -0,486	

Tabela E.– nastavak. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 2.

Parametar	Bez zadatka	Motorni	Kognitivni	Kombinovani
Ukupni FAB	-	-	-	-
Konceptualizacija	DS -0,304			CVSL -0,362
Fonemska fluentnost	CVCT -0,413	CVCT -0,416	CVSL -0,406	DS -0,315
	CVSL -0,415	CVST -0,312		CVSL -0,406
	CVST -0,461			
	CVDS -0,686			
Motorne serije	CVDS -0,449	CVDS -0,356		
Konfliktni nalozi	CT 0,428	CT 0,450	CT 0,428	CT 0,428
		SL -0,408	SL -0,313	DS 0,349
		DS 0,331		
		CVCT 0,299		
		CVST 0,339		
Kontrola inhibicije		CVDS 0,295		
	CT 0,388	CT 0,387		
		CVSL 0,298		
		CVST 0,325		
	CVDS 0,341			
Autonomno ponašanje	-	-	-	-
ACE-R	-	-	-	-
Pažnja i orijentacija		CVDS 0,313		
Pamćenje	ST -0,543	ST -0,508	CVDS 0,36	DS 0,345
				CVCT 0,316
				CVDS 0,36
Fonemska fluentnost	CVDS -0,545		CVDS -0,303	CVDS -0,303
Kategorijalna fluentnost	CT 0,336	CT 0,356	CVDS 0,353	CT 0,393
	CVSL -0,297			ST 0,325
	CVDS -0,35			CVSL -0,310
				CVDS 0,353
Govorne funkcije		CVDS 0,404		
Vidno- prostorne funkcije	CVDS -0,401		CVSL -0,415	CVSL -0,415
EXIT			SL -0,307	SL -0,307
			CVSL 0,405	ST -0,331
				CVSL 0,405
MMSE	-	-	-	-

Tabela F. Korelacije skorova testova kognitivnih funkcija i parametara u podgrupi H&Y 3.