

# Spolna razlika u kliničkoj prezentaciji simptoma i karakteristikama Parkinsonove bolesti

---

Živkov, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:266868>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Živkov**

**SPOLNA RAZLIKA U KLINIČKOJ  
PREZENTACIJI SIMPTOMA I  
KARAKTERISTIKAMA  
PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Marko Živkov**

**SPOLNA RAZLIKA U KLINIČKOJ  
PREZENTACIJI SIMPTOMA I  
KARAKTERISTIKAMA  
PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Diplomski rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za neurologiju.

Mentorica: doc. prim. dr. sc. Svetlana Tomić, dr. med.

Diplomski rad ima 30 stranica, 3 tablice i 4 slike.

## **ZAHVALA**

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Svetlani Tomić, dr. med. na uloženom trudu, strpljenju i savjetima koje mi je pružala tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na podršci i neizmjerne ljubavi koja mi je davala snagu tijekom cjelokupnog školovanja i dovela do ovog trenutka.

Veliko hvala dragim prijateljima što su uvijek bili uz mene.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Etiologija .....	1
1.3. Patofiziologija i patologija .....	2
1.4. Klinička slika.....	3
1.4.1. Motorički simptomi.....	3
1.4.2. Nemotorički simptomi.....	4
1.5. Dijagnoza .....	6
1.6. Liječenje .....	6
2. CILJEVI .....	8
3. ISPITANICI I METODE .....	9
3.1. Ustroj studije .....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode.....	9
3.4. Statističke metode .....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA .....	16
6. ZAKLJUČAK .....	19
7. SAŽETAK.....	20
8. SUMMARY .....	21
9. LITERATURA.....	22
10. ŽIVOTOPIS .....	29
11. PRILOZI.....	30

## 1. UVOD

Parkinsonova bolest je sporoprogresivna neurodegenerativna bolest iz grupe sinukleinopatija. Uzrokovana je degeneracijom brojnih struktura središnjeg živčanog sustava od kojih je najznačajnija zahvaćenost dopaminergičkih neurona supstancije nigre. Engleski liječnik James Parkinson je opisao ovu bolest 1817. godine i po njemu je dobila ime (1).

### 1.1. Epidemiologija

Neurološki poremećaji su vodeći uzrok onesposobljenosti u svijetu. Parkinsonova bolest je nakon Alzheimerove bolesti druga najčešća degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava i najbrže je rastuća u prevalenciji, onesposobljenosti i smrtnim slučajevima (2). Parkinsonovu bolest je 2016. godine imalo 6,1 milijuna ljudi u usporedbi s 2,5 milijuna 1990. godine, a više od 200 000 ljudi je preminulo (3). Očekuje se da će do 2040. godine broj slučajeva porasti na preko 12 milijuna (4). Bolest nastupa postupno od 50. do 70. godine, sporo napreduje te nakon 10 do 20 godina kulminira smrću pacijenata (2). Zahvaćena je i mlađa dobna skupina pri čemu je čak 10 % slučajeva mlađe od 50 godina (5). Bolest se javlja u svim etničkim skupinama (1). Muškarci imaju dva puta veću incidenciju od žena, ali se porast incidencije povezan s dobi opaža u oba spola (6).

### 1.2. Etiologija

Iako se Parkinsonova bolest intenzivno istraživala, njezina etiologija nije još potpuno poznata. Pretpostavlja se da je etiologija bolesti multifaktorska i najvjerojatnije je posljedica interakcije okolišnih i genskih čimbenika. Najčešće se javlja sporadično, a u rijetkim slučajevima nasljedno (7). Temelj multifaktorske hipoteze je u tome da 20 % bolesnika ima pozitivnu anamnezu ove bolesti u prvom koljenu. Uočena je veća incidencija bolesti u monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne, ali ona nije 100 %-tna. To upućuje na važnost okolišnih čimbenika u njezinom nastanku (1). Epidemiološke studije o riziku pojave Parkinsonove bolesti izdvojile su niz čimbenika kao što su izloženost pesticidima, život u ruralnoj sredini i virusne infekcije (8). Ovoj hipotezi ide u prilog pojava simptoma Parkinsonove bolesti u osoba koje su koristile drogu MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) (9). Nadalje, kao jedan od rizika za nastanak bolesti se sve češće navode traume glave. Rizik od razvoja Parkinsonove bolesti je čak četiri puta veći u osoba koje su doživjele traumu glave (5).

Genski čimbenici su ključni u pojavi ranog oblika Parkinsonove bolesti odnosno pojavi simptoma prije 50. godine (7). Popis mutacija povezanih s monogenskim tipom bolesti je u



stalnom porastu. U nastanak ove bolesti uključeni su brojni geni poput alfa-sinukleinskoga gena (SNCA), gena za parkin (PARK2), gena za kinaze 2 bogate ponavljajućim slijedom leucina (LRRK2) te gena za beta-glukocerebrozidazu (GBA) (10). Studije ekspresije gena na dopaminergičkim neuronima kontrolnih i oboljelih ispitanika otkrile su genomski utjecaj specifičan za spol. Geni koji su pojačano regulirani kod žena uglavnom su uključeni u transdukciju signala i sazrijevanje neurona, dok su u muškaraca pojačano regulirani geni koji kodiraju proteine uključene u patogenezu Parkinsonove bolesti poput alfa-sinukleina i PINK1 (11, 12).

### 1.3. Patofiziologija i patologija

Bazalni gangliji su zaduženi za modulaciju pokreta preko dva osnovna puta. Direktni (ekscitacijski) put povećava motoričku aktivnost, a indirektni (inhibicijski) put ju smanjuje. U zdravih osoba dopaminergički neuroni supstancije nigre smanjuju aktivnost neurona u indirektnom putu i pojačavaju aktivnost neurona u direktnom putu. Kolinergički interneuroni strijatuma djeluju suprotno tome (13). U Parkinsonovoj bolesti se kao posljedica degeneracije supstancije nigre smanjuje razina dopamina što pojačava aktivnost indirektnog puta i smanjuje aktivnost direktnog puta. Interneuroni strijatuma i dalje pojačavaju aktivnost indirektnog puta, a inhibiraju direktni put. Rezultat svih ovih promjena je pomak ravnoteže u korist indirektnog puta i smanjenja motoričke aktivnosti što objašnjava kliničku sliku bradikineze specifičnu za ovu bolest (14).

Makroskopski gledano, mozak je u idiopatskoj Parkinsonovoj bolesti često bez osobitosti s blagom atrofijom frontalnog korteksa i u nekim slučajevima dilatacijom ventrikula. Glavna prepoznatljiva morfološka promjena uočena je u poprečnim dijelovima moždanog debla, gdje se gotovo svi slučajevi javljaju s gubitkom tamno pigmentiranog područja u *substantia nigra pars compacta* i *locus coeruleus*. Gubitak pigmentacije izravno je povezan sa smrću neurona u ovim područjima (15). Mikroskopski gledano, patohistološko obilježje Parkinsonove bolesti je prisutnost Lewyjevih tjelešaca i neurita. Lewyjeva tjelešca se sastoje od zrnaste i fibrilarne jezgre s okolnim haloom. Primarna strukturna komponenta Lewyjevih tjelešaca je nitasti  $\alpha$ -sinuklein, protein koji se eksprimira posvuda u mozgu. Kod Parkinsonove bolesti i drugih sinukleinopatija dobiva amiloidnu nitastu strukturu i postaje abnormalno fosforiliran i agregiran. Smatra se kako su ove inkluzije citotoksične te dovode to smrti dopaminergičkih neurona. U patogenezi Parkinsonove bolesti ulogu imaju i oksidativni stres, neuroinflamacija, disfunkcija mitohondrija i ubikvitinsko-proteasomskog sustava, ali njihova interakcija nije još potpuno shvaćena (16).

Studija Braaka i suradnika je dala spoznaje o patohistološkim promjenama u procesu neurodegeneracije kroz 6 stadija. Prvi i drugi stadij karakterizira prisutnost Lewyjevih tjelešaca u tegmentumu ponsa, produženoj moždini i olfaktornom bulbusu. Uslijed poremećaja ovih struktura dolazi do poremećaja sna i hiposmije koji su premonitorni simptomi Parkinsonove bolesti. U trećem i četvrtom stadiju bolest se počinje klinički manifestirati s tipičnim motoričkim simptomima na temelju kojih postavljamo dijagnozu. Zahvaćena je supstancija nigra s okolnim strukturama mezencefalona. Do zahvaćanja korteksa dolazi u petom i šestom stadiju te može doći do razvoja demencije (17). Nakon ove publikacije uslijedila je sveobuhvatnija hipoteza dvostrukog udara, navodeći da sporadična Parkinsonova bolest počinje na dva mjesta: u neuronima nosne šupljine i u neuronima crijeva. Pretpostavlja se da se s ovih mjesta patologija širi prema određenom obrascu, putem njušnog trakta, odnosno vagalnog živca, prema središnjem živčanom sustavu i unutar njega (18).

#### **1.4. Klinička slika**

Kod Parkinsonove bolesti postoji duga latencija između prvog oštećenja neurona i početka kliničkih simptoma. Simptomi i znakovi bolesti obično se ne razvijaju sve dok 70 – 80 % dopaminergičkih neurona već nije izgubljeno (19). Parkinsonovu bolest karakteriziraju četiri kardinalna simptoma: akinetički tremor, bradikineza/hipokineza/akineza (usporenje pokreta, siromaštvo pokreta i nemogućnost započinjanja pokreta), rigor (povišenje mišićnog tonusa) te posturalna nestabilnost. U početku se simptomi javljaju asimetrično na jednom udu, obično na ruci, a zatim na nozi. Udovi druge polovine tijela zahvaćeni su kasnije (1). Osim tipičnih motoričkih simptoma kod mnogih bolesnika javljaju se i nemotorički simptomi koji se odnose na psihijatrijske, autonomne, gastrointestinalne, seksualne poremećaje, umor, bol, seboreični dermatitis, malnutriciju, smetnje sna, vida i njuha (20).

##### **1.4.1. Motorički simptomi**

U pacijenata s Parkinsonovom bolesti se javlja više vrsta tremora poput akinetičkog, posturalnog i kinetičkog tremora. Najčešći je akinetički tremor frekvencije 4 – 6 Hz koji je pojačan pri emocionalnom stresu. Tipično se javlja u obliku brojenja novca ili kotrljanja kuglice. Kao i većina motoričkih simptoma, tremor je češće izražen unilateralno, a gornji udovi su obično zahvaćeniji od nogu. Osim ekstremiteta, tremor se javlja i na jeziku, usnama i bradi, ali rijetko zahvaća glavu (1, 21). Pojam rigidnosti se odnosi na otpor pasivnom pokretu koji se javlja zbog povišenog mišićnog tonusa. Pri ispitivanju tonusa u pacijenta s rigidnošću osjeća se konstantan otpor kroz cijeli opseg pokreta, a kada je tremor superimponiran rigoru onda se

osjeća fenomen zupčanika. Uslijed rigora oboljeli imaju ruke i noge djelomično savijene u laktu i koljenima (22). Bradikineza je karakterizirana usporenjem i osiromašenjem kretnji. Spontani pokreti su također smanjeni. Facijalni mišići su manje pokretni (hipomimija) pa je smanjena facijalna ekspresija. Smanjena je i frekvencija treptanja te su oči otvorenije. Kako bolest napreduje, usta često ostaju poluotvorena. Govor postupno postaje mekši i monotoniji. Spontano gutanje je smanjeno što rezultira sijalorejom. Slova pri pisanju su skućena i malena (mikrografija). Javljaju se poteškoće pri ustajanju, teškoće u započinjanju hoda, smanjeni pokreti ruku, fleksijsko držanje tijela, hod sitnim koracima koji postaje sve brži (festinacija) (1, 23). Blokiranje kretnji (freezing) je prolazna nemogućnost kretanja koja se javlja pri započinjanju kretnji, približavanju cilju ili okretanju, a bolesnik ima osjećaj da se ne može pomaknuti s mjesta. Za razliku od akinetičkog tremora, rigora i bradikineze, posturalna nestabilnost se javlja i 10 godina nakon početka bolesti. Gubitak posturalnih refleksa očituje se gubitkom ravnoteže ako se bolesnik povuče prema natrag (1). Posturalna nestabilnost je povezana s povećanim rizikom od padova i posljedičnim ozljedama, strahom od padanja, smanjenim kretanjem, socijalnom izolacijom i smanjenom kvalitetom života (24). U oboljelih se mogu uočiti određeni poremećaji držanja trupa. Kamptokormija se definira kao fleksija kralježnice prema naprijed (25). Također se javlja i Pisa sindrom koji označava reverzibilno lateralno savijanje trupa s tendencijom naginjanja na jednu stranu (26).

Tijekom posljednjih desetljeća, u literaturi se široko raspravljalo o utjecaju biološkog spola na izražavanje i težinu motoričkih simptoma. Kod žena se motorički simptomi javljaju kasnije sa specifičnim karakteristikama kao što je smanjena rigidnost, tremor kao češći prvi simptom, veća sklonost razvoju posturalne nestabilnosti i povišen rizik za motoričke komplikacije povezane s levodopom (27 – 29). Ženski spol je jedan od prediktora za padanje (30). S druge strane, muški spol je povezan s kasnijim razvojem blokiranja kretnji (31). Nedavno je objavljeno da muški pacijenti s Parkinsonovom bolesti imaju veći rizik od razvoja kamptokormije tijekom napredovanja bolesti (32).

#### **1.4.2. Nemotorički simptomi**

Nemotorički simptomi imaju visoku prevalenciju i mogu biti prisutni u 60 – 97 % pacijenata s Parkinsonovom bolesti te pokrivaju širok spektar raznih manifestacija (33). Mogu se pojaviti godinama prije motoričkih simptoma. S napredovanjem bolesti nemotorički simptomi obično postaju sve problematičniji za pacijente (34). U nemotoričke simptome ubrajaju se psihički poremećaji, umor, smetnje sna, kognitivne smetnje, kožne promjene, poremećaji njuha i vida, bolni sindrom, malnutricija, probavne smetnje, poremećaji mokrenja, pojačano znojenje,

ortostatska hipotenzija te promjene seksualnosti. Najčešći psihički poremećaji koji prate Parkinsonovu bolest su depresija, anksioznost, demencija, halucinacije, deluzije, napadi panike, poremećaj osobnosti, apatija, anhedonija, delirij te opsesivni poremećaji (20). Depresija je prisutna u 20 – 30 % oboljelih od Parkinsonove bolesti. Posljedica je nedostatka dopamina, serotonina i noradrenalina u mozgu (35). U velikom broju slučajeva depresija je okarakterizirana osjećajem tuge, gubitka interesa, promjenama ponašanja i umorom. Kognitivne smetnje poput oštećenja pamćenja, pažnje, koncentracije, oštećenja izvršnih funkcija te oštećenja vidno-prostorne orijentacije pogoršavaju se s napretkom bolesti (20). Smetnje sna vezane su uz poremećaj REM faze sna, nesanicu, noćne more, pokretanje dijelova tijela tijekom spavanja te prekomjernu dnevnu pospanost. Poremećaj REM faze sna je parasomnija karakterizirana gubitkom mišićne atonije tijekom REM faze što rezultira neželjenom motoričkom aktivnošću u snu. Prevalencija poremećaja REM faze sna u Parkinsonovoj bolesti iznosi 33 – 46 % (36). Pojačana dnevna pospanost posljedica je manjka dopamina i propadanja moždanih struktura vezanih za održavanje budnosti u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti, ali može biti i zbog korištenja dopaminergičkih lijekova (37). Smetnje vida uključuju pojavu duplih slika, smanjeno razlikovanje boja te osjetljivost na jako svjetlo. Probavne smetnje očituju se opstipacijom, konstipacijom, inkontinencijom, nepotpunim odstranjenjem stolice, disfagijom, sijalorejom te ageuzijom. Poremećaji mokrenja su također učestali bez obzira radi li se o urgenciji, inkontinenciji, nokturiji ili učestalom mokrenju. Jedan od čestih simptoma koji prati bolesnike s Parkinsonovom bolesti je poremećaj seksualnih funkcija, najčešće uzrokovan psihičkim poteškoćama te poremećajima autonomnog živčanog sustava (20).

Nemotorički simptomi pokazali su se spolno ovisni. U kliničkoj studiji koja je procjenjivala prevalenciju i težinu nemotoričkih simptoma prema biološkom spolu uočeno je da su simptomi poput umora, depresije, nemirnih nogu, opstipacije, boli, gubitka okusa ili mirisa, promjene tjelesne težine i prekomjernog znojenja ozbiljniji i češći kod žena (38). Žene s Parkinsonovom bolesti također su pokazale veću predispoziciju za razvoj ozbiljne disfagije, dok su muškarci skloniji sijaloreji (39, 40). Različite studije pokazale su da muškarci imaju lošije opće kognitivne sposobnosti i da je muški spol primarni prediktivni čimbenik za blaga kognitivna oštećenja i njihovo brže napredovanje u teškoj fazi bolesti (41). U skladu s tim, pacijentice imaju bolji učinak na kognitivnim testovima, ali imaju lošiju vizualno-prostornu funkciju (42). Ženski je spol povezan s težom, trajnom i epizodnom anksioznošću i dubokom depresijom, dok su poremećaji kontrole impulsa, poput patološkog kockanja i hiperseksualnosti češći u muškaraca. Ipak, muškarci pokazuju veću seksualnu disfunkciju od žena (43 - 45). Odnos

između ženskog spola i boli nedavno je potvrđen u velikoj kliničkoj studiji koja pokazuje da je zajedno s afektivnim i autonomnim simptomima, motoričkim komplikacijama i mlađom dobi, ženski spol prediktivni čimbenik za ukupnu težinu boli (46). Poremećaj spavanja u REM fazi sna, najjači poznati prodromalni simptom neurodegenerativnih sinukleinoopatija, obično je povezan s muškim spolom. Međutim, nedavna velika populacijska studija preokrenula je tradicionalni klinički profil ne pokazujući razliku između muškaraca i žena (47).

### 1.5. Dijagnoza

Dijagnoza Parkinsonove bolesti se primarno bazira na anamnezi i neurološkom pregledu. Klinički dijagnostički kriteriji uključuju prisutnost bradikineze s akinetičkim tremorom i/ili rigorom. Potrebna su i dva od četiri pomoćna kriterija: znatno poboljšanje na dopaminergičkoj terapiji, prisutnost diskinezija induciranih levodopom, klinički dokumentiran tremor u mirovanju te prisutnost gubitka mirisa ili srčana simpatička denervacija na scintigrafiji MIBG-om (metajodobenzilguanidinom) (48).

Test levodopom je relativno pouzdan dijagnostički test čija se preciznost može poboljšati dodatnim kliničkim podacima, a brži je i jeftiniji u odnosu na slikovne dijagnostičke metode (49). CT i MR mozga su obično uredni i pomoću njih se isključuju ostali parkinsonizmi. Za otkrivanje karakteristične hiperehogenosti supstancije nigre u ranoj fazi Parkinsonove bolesti korisnim se pokazao transkranijaski dopler. DaTSCAN (engl. *Dopamine Transporter Scan*) snimanje s radionuklidom rabi se za razlikovanje od distoničkog tremora, esencijalnog tremora, vaskularnog parkinsonizma i funkcionalnog poremećaja (50). Srčana simpatička denervacija otkriva se scintigrafijom MIBG-om. Smanjena dopaminergička aktivnost u bazalnim ganglijima može se otkriti u presimptomatskoj fazi pomoću pozitronske emisijske tomografije fluorodopom. Međutim, to je teško dostupna i skupa metoda (5).

### 1.6. Liječenje

Liječenje Parkinsonove bolesti uključuje farmakoterapiju, funkcionalnu stereotaksičnu neurokirurgiju (duboka mozgovna stimulacija) i suportivnu terapiju poput fizioterapije, govorne terapije i prilagođene prehrane. Sve ove metode su simptomatske prirode. Nije dostupan nijedan lijek koji bi usporio progresiju ili čak prevenirao nastanak bolesti (51).

Nakon otkrića patofiziološkog mehanizma Parkinsonove bolesti, levodopa se smatra zlatnim standardom u liječenju. Levodopa kao prekursor dopamina ublažava simptome bolesti, ali ne sprječava njezinu progresiju. Nakon dugotrajne primjene levodope javljaju se neželjeni učinci, osobito diskinezije, motoričke oscilacije i psihičke smetnje (52). Levodopa se može

primjenjivati zajedno s inhibitorima periferne dopa dekarboksilaze. U ostale lijekove ubrajaju se inhibitori enzima COMT (katehol-o-metiltransferaza) i inhibitori MAO-B (monoaminooksidaza B), dopaminergički agonisti, amantadin te antikolinergički lijekovi. Liječenje počinje monoterapijom, a s napretkom bolesti uvodi se politerapija (53). Studija koja je istraživala vezu između MAO-B ili COMT polimorfizama jednog nukleotida i terapije levodopom izvijestila je da muški pacijenti koji nose alel MAO-B imaju 2,84 puta veći rizik od razvoja motoričkih komplikacija kada se liječe visokim dozama levodope (54). Ukoliko se simptomi u kasnijoj fazi ne mogu kontrolirati davanjem lijekova iz više skupina, pristupa se invazivnom liječenju Parkinsonove bolesti dubokom mozgovnom stimulacijom, duodopnom pumpom, apomorfinskom pumpom i injekcijom (5).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

- ispitati razliku u dobi pojavnosti simptoma Parkinsonove bolesti među spolovima
- ispitati razliku u prisutnim nemotoričkim simptomima među spolovima
- ispitati razliku u prisutnim autonomnim simptomima među spolovima

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija (engl. *cross-sectional study*) (55).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 96 pacijenata oboljelih od idiopatske Parkinsonove bolesti. Ispitivanje se provodilo od kuće putem telefonske ankete u periodu od 1. veljače do 1. travnja 2021. godine. Telefonski kontakti ispitanika oboljelih od Parkinsonove bolesti su se pribavili iz registra ambulante za bolesti poremećaja pokreta na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek gdje se isti bolesnici liječe i kontroliraju. Istraživanje je provedeno uz odobrenje predstojnika Klinike za neurologiju i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek. Ispitanici su upoznati sa svrhom istraživanja, postupcima, povjerljivosti i dragovoljnosti za istraživanje putem informiranog pristanka.

#### 3.3. Metode

Za potrebe istraživanja konstruiran je upitnik u koji su se unosili demografski podaci o spolu, životnoj dobi, dobi na početku pojave simptoma i duljini trajanja Parkinsonove bolesti (Prilog 1). Za testiranje nemotoričkih simptoma korišten je NMS upitnik (engl. *Non Motor Symptoms Questionnaire*) (Prilog 2). Upitnik se sastoji od 30 pitanja kojim se informira o prisutnosti nemotoričkih simptoma u zadnjih mjesec dana. Upitnik pokriva 10 različitih domena: problemi probave, problemi mokrenja, apatija/pozornost/pamćenje, halucinacije/deluzije, anksioznost/anhedonija/depresija, spolni poremećaji, kardiovaskularni poremećaji, poremećaji spavanja/umor, bol i razno. Na pitanje o simptomu odgovara se s da ili ne. Što je veći broj pozitivnih odgovora, to je veći stupanj oštećenja nemotoričkih funkcija (56). Za ispitivanje autonomnih funkcija korišten je SCOPA-AUT upitnik (engl. *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction*) (Prilog 3). To je samoprocjenska ljestvica dizajnirana za otkrivanje postojanja i učestalosti simptoma od strane autonomnog živčanog sustava u bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Upitnik pokriva šest različitih domena autonomnog živčanog sustava s ukupno 25 pitanja: gastrointestinalne, urinarne, kardiovaskularne, termoregulatorne, pupilomotorne i seksualne funkcije. Odgovori se boduju za svaku domenu posebno, od 0 do 3, ovisno o tome jesu li smetnje prisutne nikada, ponekad, redovito ili često, a što je veći ukupni dobiveni rezultat, to je teži stupanj autonomne disfunkcije.



Konačan rezultat nalazi se na skali od 0 do 100, pri čemu 0 predstavlja najmanju, a 100 najveću učestalost određenih autonomnih disfunkcija (57).

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom i Fisherovim egzaktnim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom (58). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $p = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 96 ispitanika oboljelih od idiopatske Parkinsonove bolesti od kojih je 35 (36 %) bilo ženskog spola i 61 (64 %) muškog spola. Medijan životne dobi je 68 godina (interkvartilnog raspona 60,5 – 73 godine). Aritmetička sredina dobi početka bolesti za žene je 60 godina (standardne devijacije 10,72 godina), a za muškarce 61 godinu (standardne devijacije 10,59 godina). Nije uočena statistički značajna razlika između spolova u životnoj dobi, dobi početka i dužini trajanja bolesti (Tablica 1).

**Tablica 1.** Razlika u životnoj dobi, trajanju bolesti i godinama početka bolesti između spolova

	MEDIJAN (IQR) / ARITMETIČKA SREDINA (SD)		P
	ŽENE	MUŠKARCI	
Dob	68 (60 - 71)	68 (60,5 - 74)	0,72 <sup>†</sup>
Dob početka bolesti	60 (10,72)	61 (10,59)	0,65*
Dužina trajanja bolesti (god.)	3 (2 - 10)	3 (2 - 8)	0,92 <sup>†</sup>

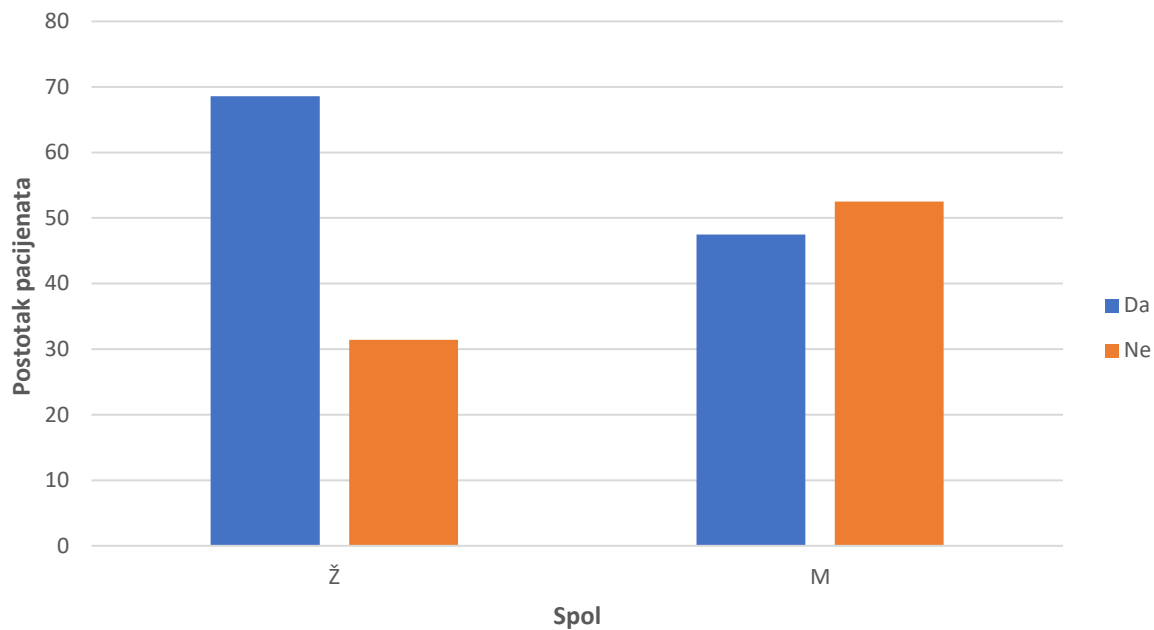
\*Studentov T test; <sup>†</sup> Mann-Whitney U test, SD-standardna devijacija, IQR-interkvartilni raspon

Najčešći nemotorički simptom u žena je urgencija mokrenja, prisutna u 24 (69 %) ispitanice, a u muškaraca nokturija, prisutna u 43 (70 %) ispitanika. Najrjeđi simptom u žena su halucinacije, prisutne samo kod 1 (3%) ispitanice, a u muškaraca deluzije, prisutne u 2 (3 %) ispitanika. Uočena je granična statistički značajna povezanost za urgenciju mokrenja između spolova ( $\chi^2$  test,  $P = 0,05$ ). Žene imaju značajnije izražen osjećaj uznemirenosti i panike u odnosu na muškarce ( $\chi^2$  test,  $P = 0,008$ ). Također, postoji granična statistički značajna povezanost za smanjeni ili povećani libido među spolovima ( $\chi^2$  test,  $P = 0,05$ ) (Tablica 2, Slika 1, Slika 2, Slika 3).

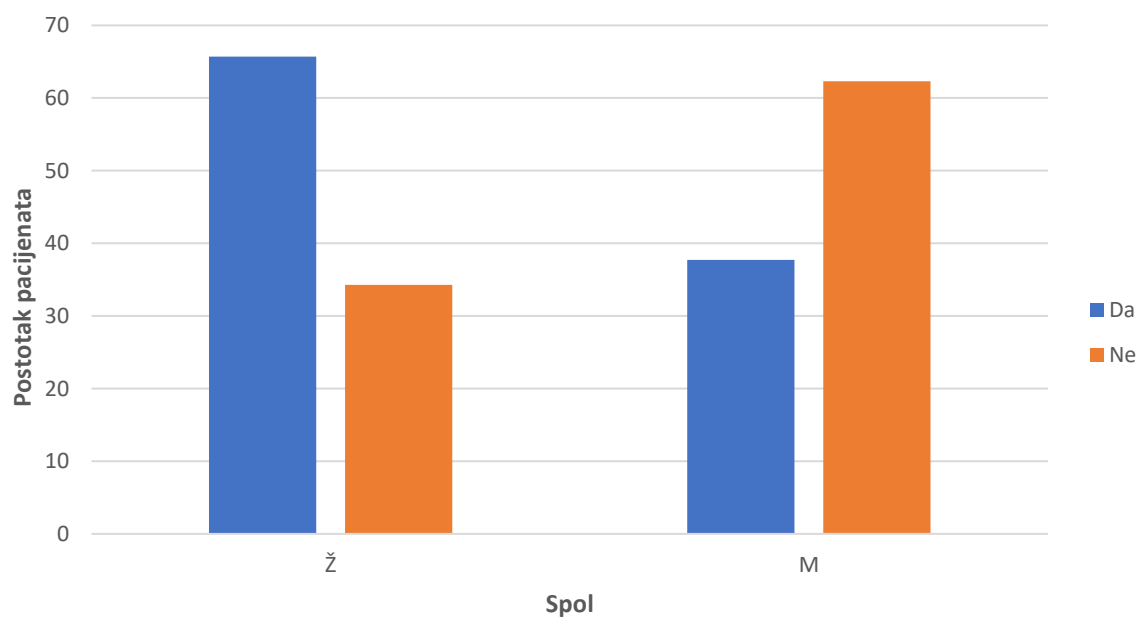
**Tablica 2.** Povezanost nemotoričkih simptoma sa spolom

NEMOTORIČKI SIMPTOMI	ŽENE		MUŠKARCI		P*
	DA (N/%)	NE (N/%)	DA (N/%)	NE (N/%)	
Sijaloreja	13 (37)	22 (63)	29 (48)	32 (52)	0,32
Njuh	9 (26)	26 (74)	20 (33)	41 (67)	0,47
Gutanje	10 (29)	25 (71)	16 (26)	45 (75)	0,80
Mučnina i povraćanje	7 (20)	28 (80)	12 (20)	49 (80)	0,97
Zatvor	13 (37)	22 (63)	25 (41)	36 (59)	0,71
Bijeg stolice	2 (6)	33 (94)	4 (7)	57 (93)	> 0,99 <sup>†</sup>
Nepotpuna defekacija	13 (37)	22 (63)	19 (31)	42 (69)	0,55
Urgencija mokrenja	24 (69)	11 (31)	29 (48)	32 (52)	<b>0,05</b>
Nokturija	23 (66)	12 (34)	43 (70)	18 (30)	0,63
Bolovi	12 (34)	23 (66)	25 (41)	36 (59)	0,52
Gubitak na tjelesnoj težini	6 (17)	29 (83)	11 (18)	50 (82)	0,91
Zaboravljivost	15 (43)	20 (57)	32 (52)	29 (48)	0,37
Gubitak inicijative i apatija	13 (37)	22 (63)	27 (44)	34 (56)	0,50
Halucinacije	1 (3)	34 (97)	7 (11)	54 (89)	0,53 <sup>†</sup>
Koncentracija i pažnja	15 (43)	20 (57)	26 (43)	35 (57)	0,98
Depresija	23 (66)	12 (34)	28 (46)	33 (54)	0,06
Uznemirenost i panika	23 (66)	12 (34)	23 (38)	38 (62)	<b>0,008</b>
Libido	5 (14)	30 (86)	20 (33)	41 (67)	<b>0,05</b>
Otežan spolni odnos	5 (14)	30 (86)	15 (25)	46 (75)	0,23
Ortostatska hipotenzija	13 (37)	22 (63)	32 (52)	29 (48)	0,15
Padovi	10 (29)	25 (71)	12 (20)	49 (80)	0,32
Dnevna pospanost	14 (40)	21 (60)	31 (51)	30 (49)	0,31
Nesanica	20 (57)	15 (43)	24 (39)	37 (61)	0,09
Noćne more i snovi	11 (31)	24 (69)	21 (34)	40 (66)	0,76
Poremećaj REM faze sna	11 (31)	24 (69)	16 (26)	45 (74)	0,59
Sindrom nemirnih nogu	17 (49)	18 (51)	29 (48)	32 (52)	0,92
Edemi nogu	14 (40)	21 (60)	25 (41)	36 (59)	0,93
Prekomjerno znojenje	16 (46)	19 (54)	20 (33)	41 (67)	0,21
Duple slike	5 (14)	30 (86)	13 (21)	48 (79)	0,40
Deluzije	2 (6)	33 (94)	2 (3)	59 (97)	0,62 <sup>†</sup>

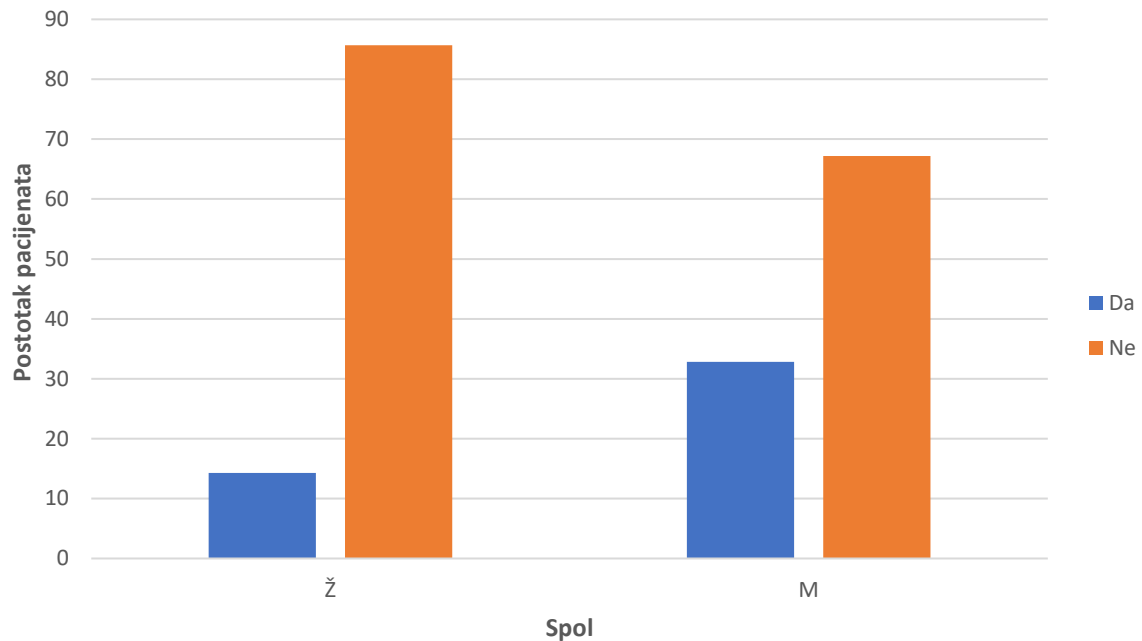
\*  $\chi^2$  test; <sup>†</sup> Fisherov egzaktni test



**Slika 1.** Raspodjela prisutnosti simptoma urgencije mokrenja među spolovima



**Slika 2.** Raspodjela prisutnosti simptoma osjećaja uznemirenosti i panike među spolovima



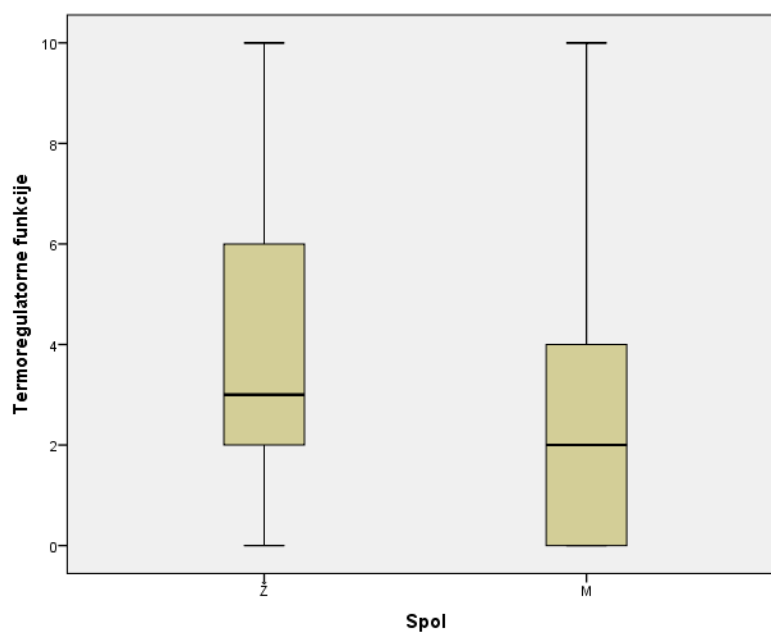
**Slika 3.** Raspodjela prisutnosti simptoma smanjenog ili povećanog libida među spolovima

Među autonomnim simptomima najveći je medijan za skalu urinarne funkcije, za žene 5 (interkvartilnog raspona 2 – 7) i muškarce 5 (interkvartilnog raspona 3 – 8,5). Najmanji je medijan za skalu pupilomotorne funkcije, za žene 1 (interkvartilnog raspona 0 – 2) i za muškarce 0 (interkvartilnog raspona 0 – 1). U domeni seksualnih funkcija gotovo je polovica ispitanika (45 %) odgovorila sa „nije primjenjivo“ te su isključeni iz analize koja je u ovom slučaju provedena na 53 ispitanika. Mann-Whitney U test je korišten kako bi se ispitala razlika u težini autonomnih simptoma pojedinih sustava i ukupnog rezultata SCOPA AUT skale između spolova. Za medijane svih skala autonomnih funkcija osim termoregulatornih nema statistički značajne razlike među spolovima. Medijan za skalu termoregulatornih funkcija je značajno veći u osoba ženskog spola (Mann-Whitney U test,  $P = 0,03$ ). (Tablica 3, Slika 4).

**Tablica 3.** Razlika u težini autonomnih simptoma između spolova

AUTONOMNI SIMPTOMI	ŽENE	MUŠKARCI	P*
	medijan (IQR)	medijan (IQR)	
GI funkcije	3 (2 - 6)	3 (1 - 6)	0,88
Urinarne funkcije	5 (2 - 7)	5 (3 - 8,5)	0,35
Kardiovaskularne funkcije	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,79
Termoregulatorne funkcije	3 (2 - 6)	2 (0 - 4)	<b>0,03</b>
Pupilomotorne funkcije	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0,32
Seksualne funkcije <sup>†</sup>	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0,19
SCOPA AUT ukupno	15 (10 - 22)	13 (9 - 21,5)	0,60

\*Mann-Whitney U Test, <sup>†</sup>uzorak od 14 žena i 39 muškaraca

**Slika 4.** Razlika u medijanu termoregulatornih funkcija među spolovima

## 5. RASPRAVA

U istraživanju su obrađeni podaci dobiveni anketiranjem 96 ispitanika s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolešću od kojih je 35 (36 %) žena i 61 (64 %) muškaraca. Parkinsonova bolest se češće javlja u starijoj životnoj dobi, no postoje različiti rezultati istraživanja vezanih uz razliku u dobi pojavnosti simptoma Parkinsonove bolesti među spolovima (59). U ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u dobi početka bolesti između muškaraca i žena. Ovaj rezultat je u skladu s istraživanjem Babe i suradnika, provedenim u klinici Mayo na 1264 ispitanika, u kojem nije pronađena spolna razlika u dobi početka bolesti (27). S druge strane, istraživanja provedena u Nizozemskoj i Norveškoj pokazala su da se Parkinsonova bolest u žena javlja oko dvije godine kasnije nego u muškaraca. Kao uzrok tome navode se neuroprotektivni učinci ženskih spolnih hormona, specifični utjecaj gena te spolne razlike u izloženosti okolišnim čimbenicima rizika (28, 60). U ovom istraživanju nije uočena razlika u dužini trajanja bolesti, što je istovjetno rezultatima istraživanjima Babe i suradnika te Haaxme i suradnika (27, 28). Međutim, Song i suradnici su u svom multicentričnom kohortnom istraživanju provedenom u Kini našli statistički značajnu razliku u dužini bolesti koja je u muškaraca bila kraća (61).

Parkinsonova bolest klinički se prezentira brojnim motoričkim i nemotoričkim simptomima koji nastaju kao posljedica difuzne akumulacije  $\alpha$ -sinukleina s formiranjem Lewyevih tjelešaca u središnjem živčanom sustavu (62). Zbog biološke razlike u spolovima javlja se različitost u kliničkoj prezentaciji Parkinsonove bolesti. Analiza nemotoričkih simptoma na temelju NMS upitnika (eng. *Non Motor Symptoms Questionnaire*) ukazala je na statistički značajnu razliku između žena i muškaraca za urgenciju mokrenja, uznemirenost i paniku te smanjenu ili povećanu želju za spolnim odnosima (libido). Urgencija mokrenja, uznemirenost i panika bili su češće zastupljeni u osoba ženskog spola. U radu Nicolettija i suradnika iz 2016. godine također je uočena češća frekvencija urinarnih poteškoća u žena (63). Nekoliko studija koje su proučavale nemotoričke simptome oboljelih od Parkinsonove bolesti su pokazale da su u žena izraženiji anksiozni simptomi (38, 64 - 67). Rezultati ovog rada su pokazali veću prisutnost smanjene ili povećane želje za spolnim odnosima u muškaraca. Na učestalost seksualnih problema u muškaraca ukazale su i druge studije (38, 64, 66, 68, 69). Iako u ovom radu nije uočena statistički značajna razlika među spolovima za ostale simptome, neke su studije pronašle i češću pojavu pospanosti tijekom dana (38, 68), sijalorije (38) i oslabljenog njuha (67, 69) u muškaraca. Osim toga, brojne studije ukazuju na češću depresiju (38, 61, 63, 66), umor (38, 64,

66) i bol (38, 65, 66, 68, 69) u žena. U ovom radu nokturija je jedan od najčešćih, a deluzije jedan od najrjeđih simptoma u oba spola, što je u skladu s rezultatima Solle i suradnika (66). SCOPA-AUT upitnik korišten je za ispitivanje autonomnih funkcija. Najveći zbroj bodova u oba spola ostvaren je u domeni urinarnih funkcija, a zatim u domeni gastrointestinalnih funkcija. Ovaj rezultat se može usporediti s istraživanjem provedenim u Japanu gdje su Matsubara i suradnici također dobili najveći zbroj bodova u ove dvije domene (70). Najmanji je zbroj u domeni pupilomotornih funkcija u oba spola. Na rezultat u domeni seksualnih funkcija utječe mogućnost ispitanika da u upitniku označe odgovor "nije primjenjivo". Sa sličnim su se problemom susreli Malek i suradnici, a kao potencijalne razloge navode raniji gubitak seksualne funkcije, nedostatak partnera te intimnu prirodu samog pitanja na koje je pacijentima neugodno odgovoriti (71). Razlike u prisutnosti autonomnih simptoma između muškaraca i žena statistički su značajne samo u domeni termoregulatornih funkcija koje su se odnosile na znojenje tijekom dana i noći te na podnošenje hladnoće i vrućine. U žena je uočen teži stupanj termoregulatorne disfunkcije nego u muškaraca. U istraživanju Tomić i suradnika provedenom na 40 pacijenata jednako tako je pronađena značajna spolna razlika u termoregulatornim funkcijama (72). Pacijenti s hiperhidrozom, najčešćim obilježjem termoregulatorne disfunkcije u Parkinsonovoj bolesti, imaju izraženije autonomne i diskinetičke simptome, lošiju kvalitetu života te veću razinu anksioznosti i depresije (73). U ostalim su domenama (gastrointestinalne funkcije, urinarne funkcije, kardiovaskularne funkcije, pupilomotorne funkcije i seksualne funkcije) rezultati podjednaki i bez statistički značajne razlike među spolovima. Štoviše, ni u ukupnom zbroju skale autonomnih funkcija nije bilo statistički značajne razlike među spolovima. Sličan su rezultat dobili Matsubara i suradnici u svom presječnom istraživanju (70).

Uzroci razlika između žena i muškaraca u dobi početka, nemotoričkim i autonomnim simptomima Parkinsonove bolesti su kompleksni. Istraživanja su pokazala da se radi o složenoj interakciji gena, spolnih hormona, kao i različitog stava prema određenim simptomima. Svjesnost o postojanju ovih razlika je nužna zbog drukčijeg i boljeg pristupa pacijentima oboljelima od Parkinsonove bolesti. Veća učestalost anksioznosti, depresije, umora i boli u žena ukazuje na potrebu bolje psihološke i farmakološke pomoći u ovoj domeni. S druge strane, seksualne poteškoće treba u većoj mjeri očekivati u muškaraca. Iako su neki simptomi češći i javljaju se podjednako u muškaraca i žena, liječnici bi mogli obratiti pažnju na specifične razlike te tako ranije otkriti i uspješnije kontrolirati poteškoće s kojima se njihovi pacijenti susreću. Sličnosti i razlike u rezultatima ovog i ostalih radova ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjima na ovu temu kako bi se dobili pouzdaniji rezultati koji bi naposljetku mogli imati



primjenu u kliničkoj praksi te poboljšati kvalitetu života pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti.

Ovaj rad ima svoja ograničenja. Lijekovi i komorbiditeti koji mogu utjecati na nemotoričke i autonomne simptome nisu analizirani. Veličina uzorka također ograničava snagu zaključaka.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- nije uočena razlika u dobi početka bolesti između muškaraca i žena oboljelih od Parkinsonove bolesti
- simptomi urgencije mokrenja i simptomi osjećaja uznemirenosti i panike zastupljeniji su u žena dok je smanjena ili povećana želja za spolnim odnosima zastupljenija u muškaraca
- simptomi termoregulatorne disfunkcije češći su u žena nego u muškaraca dok su ostali autonomni simptomi podjednako prisutni u oba spola

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati utjecaj spola na dob pojavnosti Parkinsonove bolesti, nemotoričke simptome i autonomne disfunkcije.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 96 ispitanika oboljelih od idiopatske Parkinsonove bolesti koji se liječe u ambulanti za bolesti poremećaja pokreta Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Kao instrumenti istraživanja korišteni su demografski upitnik, NMS upitnik i SCOPA-AUT upitnik.

**Rezultati:** Aritmetička sredina dobi početka bolesti iznosi 60,1 (standardne devijacije 10,72) godina za žene i 61,1 (standardne devijacije 10,59) godinu za muškarce. Nema značajne razlike u životnoj dobi, dobi početka bolesti i dužini trajanja bolesti među spolovima. Nemotorički simptomi analizirani NMS upitnikom ukazuju na češću pojavu urgencije mokrenja ( $P = 0,05$ ) i osjećaja uznemirenosti i panike ( $P = 0,008$ ) u žena te smanjene ili povećane seksualne želje u muškaraca ( $P = 0,05$ ). Nema statistički značajne razlike među spolovima za ostale nemotoričke simptome. Prema rezultatima SCOPA-AUT upitnika postoji spolna razlika u termoregulatornim funkcijama ( $P = 0,03$ ). U ostalih pet domena, kao i u ukupnom zbroju, nije uočena značajna razlika u autonomnim simptomima među spolovima.

**Zaključak:** Muškarci i žene oboljeli od Parkinsonove bolesti se ne razlikuju u dobi početka bolesti. U žena je češća pojava simptoma urgencije mokrenja te osjećaja uznemirenosti i panike, dok je u muškaraca češća smanjena ili povećana seksualna želja. Termoregulatorna disfunkcija je češća u žena nego u muškaraca. Ostali nemotorički i autonomni simptomi podjednako su prisutni u oba spola.

**Ključne riječi:** autonomni simptomi; nemotorički simptomi; Parkinsonova bolest; spolna razlika

## 8. SUMMARY

### **Sex difference in clinical symptom presentation and characteristics in Parkinson's disease**

**Objectives:** The aim of this study was to examine the influence of gender on the age of onset of Parkinson's disease, non-motor symptoms and autonomic dysfunction.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Participants and methods:** The study included 96 patients with idiopathic Parkinson's disease who are treated in the outpatient clinic for movement disorders of the Clinic of Neurology, University Hospital Center Osijek. The demographic questionnaire, the NMS questionnaire and the SCOPA-AUT questionnaire were used as research instruments.

**Results:** The arithmetic mean of age of disease onset is 60.1 (standard deviation 10.72) years for women and 61.1 (standard deviation 10.59) years for men. There is no significant difference in age, age of onset and duration of the disease between the genders. Non-motor symptoms analyzed by the NMS questionnaire indicate a more frequent occurrence of urinary urgency ( $P = 0.05$ ) and feelings of anxiety and panic ( $P = 0.008$ ) in women and decreased or increased sexual desire in men ( $P = 0.05$ ). There is no statistically significant gender difference for other non-motor symptoms. According to the results of the SCOPA-AUT questionnaire, there is a gender difference in thermoregulatory functions ( $P = 0.03$ ). In the other five domains, as well as in the total score, no significant difference in autonomic symptoms between the genders was observed.

**Conclusion:** Men and women with Parkinson's disease do not differ in the age of onset. Symptoms of urinary urgency and feelings of anxiety and panic are more common in women, while decreased or increased sexual desire is more common in men. Thermoregulatory dysfunction is more common in women than in men. Other nonmotor and autonomic symptoms are equally present in both genders.

**Keywords:** autonomic symptoms; non-motor symptoms; Parkinson's disease; sex difference

**9. LITERATURA**

1. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 293-304.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 399-410.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-80.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
5. Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. *Medicus.* 2019;28(1):27-32.
6. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;46:292-300.
7. Perić M, Telarović S. Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti. *Neurol. Croat.* 2012;61:11-21
8. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;23:1-9.
9. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S11-S19.
10. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med.* 2017;46(2):175-81.
11. Cantuti-Castelvetri I, Keller-McGandy C, Bouzou B, Asteris G, Clark TW, Frosch MP, i sur. Effects of gender on nigral gene expression and Parkinson disease. *Neurobiol Dis.* 2007;26: 606-14.
12. Simunovic F, Yi M, Wang Y, Stephens R, Sonntag KC. Evidence for gender-specific transcriptional profiles of nigral dopamine neurons in Parkinson disease. *PLoS One.* 2010;5:1-14.
13. Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(2):321-326.

14. Mudrovčić M, Đerke F, Njiric N, Pušeljić M, Dumbović L, Fabijanić U, i sur. Poremećaji pokreta. *Gyrus*. 2015;3:196-211.
15. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):1-15.
16. Stoker TB, Greenland JC, ur. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. str. 3-26.
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
18. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):33-50.
19. Emamzadeh FN, Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci*. 2018;12:612.
20. Tomić S, Skelac D, Smolčić I, Abramović M. Parkinsonova bolest – priručnik za bolesnike. Osijek: 'Buđenje' Udruga bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti; 2016. str. 12-3.
21. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, Deuschl G. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Transl Neurodegener*. 2017;6:1-8.
22. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37:109-17.
23. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019;132(7):802-7.
24. Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, Moustafa AA. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2016;27:549-55.
25. Ali F, Matsumoto JY, Hassan A. Camptocormia: Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(3):240-248.
26. Barone P, Santangelo G, Amboni M, Pellecchia MT, Vitale C. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1063-1074.
27. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol*. 2005;252:1201-5.

28. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, i sur. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:819-24.
29. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, i sur. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of DEEP study. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:1-10.
30. Parashos SA, Bloem BR, Browner NM, Giladi N, Gurevich T, Hausdorff JM, i sur. What predicts falls in Parkinson disease? Observations from the Parkinson's Foundation registry. *Neurol Clin Pract*. 2018;8:214- 22.
31. Kim R, Lee J, Kim Y, Kim A, Jang M, Kim HJ, I sur. Presynaptic striatal dopaminergic depletion predicts the later development of freezing of gait in de novo Parkinson's disease: An analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:49-54.
32. Ou R, Liu H, Hou Y, Song W, Cao B, Wei Q, i sur. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;52:69-75.
33. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord*. 2016;31(8):1080-94.
34. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139:318-24.
35. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:623-655.
36. Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, Latreille V, Panisset M, Chouinard S, i sur. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*. 2017;40(8):1-10.
37. Shen Y, Huang JY, Li J, Liu CF. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):974-981.
38. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, i sur. Gender related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259:1639-47.

39. Nienstedt JC, Bihler M, Niessen A, Plaetke R, Potter-Nerger M, Gerloff C, i sur. Predictive clinical factors for penetration and aspiration in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(3):1-9.
40. Mao CJ, Xiong YT, Wang F, Yang YP, Yuan W, Zhu C, i sur. Motor subtypes and other risk factors associated with drooling in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand.* 2018;137:509-14.
41. Cholerton B, Johnson CO, Fish B, Quinn JF, Chung KA, Peterson-Hiller AL, i sur. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:29-36.
42. Lin SJ, Baumeister TR, Garg S, McKeown MJ. Cognitive profiles and hub vulnerability in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018;9:1-13.
43. Broen MPG, Leentjens AFG, Hinkle JT, Moonen AJH, Kuijf ML, Fischer NM, i sur. Clinical markers of anxiety subtypes in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018;31:55-62.
44. Kon T, Ueno T, Haga R, Tomiyama M. The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's disease: A 2-year longitudinal retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2018;8(8):1-11.
45. Buhmann C, Dogac S, Vettorazzi E, Hidding U, Gerloff C, Jurgens TP. The impact of Parkinson's disease on patients' sexuality and relationship. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 128:983-96.
46. Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, Martinez-Martin P, Lawton M, Cotterill S, i sur. UK Parkinson's Pain Study Collaboration. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;56:27-32.
47. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, Toriel J, Tobback N, Andries D. Prevalence and determinants of REM sleep behavior disorder in the general population. *Sleep.* 2018;41(2):1-25.
48. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.



49. Schade S, Sixel-Döring F, Ebentheuer J, Schulz X, Trenkwalder C, Mollenhauer B. Acute Levodopa Challenge Test in Patients with de novo Parkinson's Disease: Data from the DeNoPa Cohort. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(5):755-762.
50. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(4):371-375.
51. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139:325-37.
52. Relja M. Parkinsonova bolest – etiologija, dijagnostika i liječenje. *Medix*. 2004;52:107-8.
53. Trkanjec Z. Tjelesna aktivnost i Parkinsonova bolest. *Medicus*. 2019;28:213-7.
54. Sampaio TF, Dos Santos EUD, de Lima GDC, Dos Anjos RSG, da Silva RC, Asano AGC, i sur. MAO-B and COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease. *J Clin Pharmacol*. 2018;58:920-26.
55. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 45.
56. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, i sur. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006; 21(7):916-23.
57. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-12.
58. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. Osnove statističke analize za medicinare. 1. izd. Zagreb: Medicinski fakultet; 1988.
59. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(6):570-584.
60. Alves G, Müller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, i sur. Norwegian ParkWest study group. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):851-7.

61. Song Y, Gu Z, An J, Chan P, Chinese Parkinson Study Group. Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2014;35(12):1991-6.
62. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42.
63. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, i sur. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk? *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:69-74.
64. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, i sur. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9.
65. Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, i sur. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease - a study from Southwest China. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):961-5.
66. Solla P, Cannas A, Ibba FC, Loi F, Corona M, Orofino G, i sur. Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012;323(1-2):33-9.
67. Liu R, Umbach DM, Peddada SD, Xu Z, Tröster AI, Huang X, i sur. Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drug-naïve Parkinson disease. *Neurology.* 2015;84(21):2107-15.
68. Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Wade-Martins R, Talbot K, Ben-Shlomo Y, i sur. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):99-105.
69. Picillo M, Amboni M, Erro R, Longo K, Vitale C, Moccia M, i sur. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naïve Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013;260(11):2849-55.
70. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, Watanabe Y, Sakuramoto H, Matsubara M, i sur. Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol.* 2018;80(3-4):193-99.

71. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, i sur. Autonomic Dysfunction in Early Parkinson's Disease: Results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;4(4):509-16.
72. Tomic S, Rajkovaca I, Pekic V, Salha T, Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):207-11.
73. van Wamelen DJ, Leta V, Podlewska AM, Wan YM, Krbot K, Jaakkola E i sur. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2019;266(7):1736-42.

## 10. ŽIVOTOPIS

**Marko Živkov**, student 6. godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u  
Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i  
diplomski studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja:

27. studenoga 1996., Ludwigsburg,  
Savezna Republika Njemačka

Kućna adresa:

Svetog Križa 41, 31300 Branjin Vrh

Tel. + 385 95 855 9103

E-mail: markozivkov5@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

2015. – 2021. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2011. – 2015. Gimnazija Beli Manastir, Beli Manastir

2003. – 2011. Osnovna škola Šećerana, Šećerana

**11. PRILOZI**

Prilog 1. Demografski upitnik

Prilog 2. NMS upitnik

Prilog 3. SCOPA-AUT upitnik

## **Prilog 1. Demografski upitnik**

## DEMOGRAFSKI UPITNIK

1. Ime i prezime: \_\_\_\_\_

2. Spol: M    Ž

3. Godina rođenja: \_\_\_\_\_

4. Godina početka Parkinsonove bolesti: \_\_\_\_\_

## **Prilog 2. NMS upitnik**



# UPITNIK O NEMOTORIČKIM SIMPTOMIMA PARKINSONOVE BOLESTI

(PD NMS QUESTIONNAIRE, International PD Non Motor Group)

IME I PREZIME \_\_\_\_\_

DOB \_\_\_\_\_

DATUM POPUNJAVANJA \_\_\_\_\_

Jeste li u zadnjih mjesec dana imali neke od navedenih smetnji?

DA

NE

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Curenje sline iz usta  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Izgubljen ili oštećen osjet njuha ili okusa                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Smetnje gutanja tekućine ili hrane, gušenje                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mučnina i povraćanje   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Zatvor (manje od 3 stolice tjedno) ili otežano izbacivanje stolice | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Bijeg stolice  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Osjećaj da se kod obavljanja stolice ne ispraznite do kraja        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Osjećaj iznenadnog poziva na mokrenje                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Redovito noćno buđenje radi mokrenja                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Nerazjašnjeni bolovi bez posebnog razloga                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Mršavljenje bez razloga   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Otežano pamćenje nedavnih događaja, zaboravljanje obaveza         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Smanjeno zanimanje za događaje u okolini ili aktivnosti           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Vidite ili čujete nešto za što vam drugi kažu da ne postoji       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Otežana koncentracija i smetnje pažnje                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Osjećaj tuge i žalosti  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Osjećaj uznemirenosti, prestrašenosti ili panike                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Smanjena ili povećana želja za spolnim odnosima                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Problemi u obavljanju spolnog odnosa                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 20. Osjećaj vrtoglavice ili mračenja pred očima kod ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Padovi   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Pojačana pospanost tijekom aktivnosti, vožnje auta ili hranjenja                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Otežano usnivanje tijekom noći ili nesanica tijekom noći                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Intenzivni živi snovi ili noćne more   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Pričanje ili kretanje tijekom sna kao kad ste budni  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Nelagodan osjećaj u nogama po noći ili tijekom odmora radi čega morate pokretati noge      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Oticanje nogu  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Prekomjerno znojenje   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Duple slike  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Osjećaj da se dešava nešto za što drugi kažu da ne postoji                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### **Prilog 3. SCOPA-AUT upitnik**

## SCOPA-AUT

Putem ovog upitnika želimo ispitati u kojem ste rasponu tijekom prošlog mjeseca imali problema vezano za razne tjelesne funkcije, poput otežanog mokrenja ili pretjeranog znojenja. Molimo odgovorite upisivanjem križića u kućicu koja najbolje objašnjava vašu situaciju. Ako želite promijeniti odgovor, zacrnite popunjenu kućicu te upišite križić u novu. Ako ste uzimali lijekove prošli mjesec vezano za jedan ili više problema ponuđenih u pitanju, tada se upit odnosi na to kakvo je bilo vaše stanje dok ste uzimali određeni lijek. Terapiju koju ste koristili možete navesti na zadnjoj stranici.

---

1. Jeste li u proteklih mjesec dana imali smetnje gutanja ili se gušili?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

2. Da li Vam je u proteklih mjesec dana curila slina niz usta?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

3. Da li Vam je u proteklih mjesec dana hrana zapela u grlu?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

4. Jeste li u proteklih mjesec dana u bilo kojem navratu tijekom jela imali osjećaj da ste vrlo brzo siti?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

5. *Opstipacija je opstrukcija crijeva, stanje u kojem osoba ima stolicu dva puta tjedno ili manje.*

Jeste li u proteklih mjesec dana imali problema sa opstipacijom?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

6. Jeste li se proteklih mjesec dana morali naprezati da bi imali stolicu?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

7. Jeste li u proteklih mjesec dana imali nevoljno bježanje stolice?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

---

Pitanja od 8 do 13 vezana su za probleme s mokrenjem. Ako koristite kateter, molimo da to naznačite popunjavanjem kućice 'koristim kateter'.

---

8. Jeste li u proteklih mjesec dana imali problema sa zadržavanjem mokraće?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

9. Jeste li u proteklih mjesec dana imali nevoljno bježanje urina?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

10. Jeste li u proteklih mjesec dana nakon mokrenja imali osjećaj da ste niste izmokrili do kraja?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

11. Jeste li u proteklih dana zamijetili slabiji mlaz urina?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

12. Jeste li u proteklih mjesec dana morali ponovno mokriti dva sata nakon prethodnog mokrenja?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

13. Jeste li u proteklih mjesec dana morali mokriti noću?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Koristim kateter*

14. Jeste li u proteklih mjesec dana dok ste stajali ikada imali osjećaj da vam se 'muti' u glavi, osjećaj mutnijeg vida ili da ne možete jasno razmišljati?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

15. Jeste li u proteklih mjesec dana imali osjećaj 'mutnoće' u glavi nakon duljeg stajanja?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

16. Jeste li se u zadnjih šest mjeseci onesvijestili?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

17. Jeste li se u proteklih mjesec dana pretjerano znojili tijekom dana?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

18. Jeste li se u proteklih mjesec dana pretjerano znojili tijekom noći?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

19. Jesu li vam u proteklih mjesec dana oči bile pretjerano osjetljive na jako svjetlo?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

20. Koliko ste često u proteklih mjesec dana imali poteškoća s podnošenjem hladnoće?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

21. Koliko ste često u proteklih mjesec dana imali poteškoća s podnošenjem vrućine?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

---

Sljedeća pitanja vezana su za seksualnost. Iako smo svjesni da je seksualnost vrlo osobne prirode, ipak bismo voljeli da nam odgovorite na ponuđena pitanja. Pitanja vezana za seksualnu aktivnost odnose se na bilo koji oblik seksualnog kontakta sa partnerom ili na masturbaciju (samozadovoljavanje). Uz dosadašnje odgovore priložen je i dodatni. Njime se možete izjasniti da opisana situacija prošli mjesec nije bila primjenjiva, na primjer, niste bili seksualno aktivni. Pitanja 22 i 23 odnose se isključivo na **muškarce**, a 24 i 25 na **žene**.

---

### Naredna 3 pitanja odnose se samo na muškarce

22. Jeste li u proteklih mjesec dana bili impotentni (u nemogućnosti da zadržite erekciju)?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Nije primjenjivo*

23. Koliko ste u proteklih mjesec dana bili u nemogućnosti da ejakulirate?

Nikad

Ponekad

Redovito

Često

*Nije primjenjivo*

23a. Jeste li u proteklih mjesec dana uzimali koji lijek za liječenje erektilne disfunkcije?  
(Ako jeste, koji lijek?)

Ne

Da: \_\_\_\_\_

**Prosljedite na pitanje 26**

---

**Naredna 2 pitanja odnose se samo na žene**

24. Jeste li u proteklih mjesec dana iskusili preveliku suhoću vagine za vrijeme spolnog odnosa?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Nije primjenjivo*

25. Jeste li u proteklih mjesec dana imali poteškoća sa postizanjem orgazma?

Nikada

Ponekad

Redovito

Često

*Nije primjenjivo*

---

**Naredna pitanja odnose se na sve**

26. Jeste li u proteklih mjesec dana uzimali lijekove za:

a. opstipaciju?

Ne

Da: \_\_\_\_\_

b. probleme s mokrenjem?

Ne

Da: \_\_\_\_\_

c. povišeni krvni tlak?

Ne

Da: \_\_\_\_\_

d. druge simptome  
(ne vezane za Parkinsonovu bolest)

Ne

Da: \_\_\_\_\_