

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ružica Vuksanović**

**UTJECAJ TERAPIJE DUODOPA GELA  
NA MOTORIČKE I NEMOTORIČKE  
SIMPTOME, AKTIVNOST DNEVNOG  
ŽIVLJENJA I KVALITETU ŽIVOTA U  
BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALOM  
FAZOM PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ružica Vuksanović**

**UTJECAJ TERAPIJE DUODOPA GELA  
NA MOTORIČKE I NEMOTORIČKE  
SIMPTOME, AKTIVNOST DNEVNOG  
ŽIVLJENJA I KVALITETU ŽIVOTA U  
BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALOM  
FAZOM PARKINSONOVE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Diplomski rad ostvaren je na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Osijek u sklopu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

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

Diplomski rad ima 27 stranica i 9 tablica.

## PREDGOVOR

*Svojoj mentorici, doc. dr. sc. Svetlani Tomić, prim. dr. med., od srca zahvaljujem na stručnom vodstvu, uloženom trudu i svakoj pomoći pri pisanju diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svojoj braći na podršci i ljubavi, te ponaosob Zvonimiru na jednostavnosti i brizi, Ivanu na svakom razgovoru i proširivanju vidika te Marinu na vječitij vedrini.*

*Hvala mom Tomislavu, jednostavno, na svemu. Veliko hvala i svim prijateljima koji su bili dio mog studiranja. Zahvalna sam na svemu što ste me naučili, na svakom lijepom i manje lijepom trenutku provedenom zajedno. „Menza pa kava“ zauvijek.*

*Svima ostalima, bili rodbina, prijatelj ili poznanik, hvala na svakoj ukazanoj dobroti i pomoći.*

*Diplomski rad posvećujem svojoj majci, Ani Vuksanović, te ocu, Franji Vuksanoviću. Vi ste dokaz da u životu uvijek treba težiti plemenitim ciljevima i da se naprijed i na bolje ide vedro, postepeno, skromno, s vjerom u Boga i ljude, a materijalne stvari samo su sporedno sredstvo u ostvarenju ciljeva. Hvala vam što ste me naučili pravim vrijednostima, hvala vam na ljubavi, nježnosti, brizi i svakoj vrsti pomoći.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Parkinsonova bolest.....	1
1.1.1. Epidemiologija i etiologija.....	1
1.1.2. Patologija .....	2
1.1.3. Patogeneza .....	3
1.1.4. Klinička slika .....	3
1.1.5. Dijagnostika .....	5
1.1.6. Terapija i prognoza .....	5
1.1.7. Kvaliteta života i Parkinsonova bolest.....	7
1.1.8. Aktivnosti dnevnog življenja .....	7
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3. ISPITANICI I METODE .....	9
3.1. Ustroj istraživanja.....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode .....	9
3.4. Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	11
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	11
4.2. Kvaliteta života, aktivnost dnevnog življenja te nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti.....	12
4.3. Motorički simptomi Parkinsonove bolesti.....	13
5. RASPRAVA.....	16
6. ZAKLJUČAK .....	19
7. SAŽETAK.....	20
8. SUMMARY .....	21
9. LITERATURA.....	22
10. ŽIVOTOPIS .....	26

Tablica 1. Spol ispitanika .....	11
Tablica 2. Demografski podaci ispitanika.....	11
Tablica 3. Razlike u skalama nakon prvog i drugog mjerenja .....	12
Tablica 4. Trajanje diskinezija-drugo mjerenje.....	13
Tablica 5. Težina diskinezija-prvo mjerenje-skupine .....	13
Tablica 6. Težina diskinezija-drugo mjerenje-skupine .....	14
Tablica 7. Prisutnost OFF razdoblja-prvo mjerenje-skupine .....	14
Tablica 8. Prisutnost OFF razdoblja-drugo mjerenje-skupine .....	15
Tablica 9. Razlika u učestalosti i težini motoričkih komplikacija i fluktuacija terapije prije i nakon uvođenja LCIG .....	15

### 1. UVOD

#### 1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest druga je po redu najčešća kronična neurodegenerativna bolest, odmah iza Alzheimerove bolesti (1). Ova bolest prvi put je opisana 1817. godine u eseju o „drhtavoj paralizi“ (*An Essay on the Shaking Palsy*) autora Jamesa Parkinsona, po kome je naposljetku i dobila ime (2). Premda je Parkinsonova bolest još davno okarakterizirana kao bolest koja nastaje kao posljedica propadanja crne tvari i nedostatka dopamina koji je ključan za kontrolu pokreta, u novije vrijeme vidimo puno više „strana“ ove bolesti i shvaćamo njenu složenost i heterogenost (1, 3). Riječ je o progresivnoj neurodegenerativnoj bolesti tipa alfa-sinukleopatije koja zahvaća mnoge strukture središnjeg živčanog sustava (3, 4).

##### 1.1.1. Epidemiologija i etiologija

Parkinsonova bolest jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, točnije, odmah je druga po pojavnosti iza Alzheimerove bolesti. Pojavljuje se u svim etničkim skupinama i u oba spola (5). Muškarci imaju veću prevalenciju obolijevanja od Parkinsonove bolesti nego žene. Godišnja incidencija Parkinsonove bolesti jest od 5 do 35 na 100.000 pojedinaca, a globalna prevalencija iznosi 0,3 % i raste s dobi. Naime, prosječna dob kada se pojavljuje Parkinsonova bolest između je 58. i 60. godine života (1).

Etiologija ove neurodegenerativne bolesti još nam nije u potpunosti poznata. Većinom se pojavljuje kao sporadična bolest, a nešto se rjeđe javlja u nasljednome obliku. Postoji tzv. „multifaktorska hipoteza“ prema kojoj se smatra da je Parkinsonova bolest posljedica interakcija različitih kombinacija nasljednih i okolišnih čimbenika. Najjači faktor rizika za razvoj ove bolesti jest pozitivna obiteljska anamneza. Neki od ostalih faktora rizika jesu: ozljede glave, visoka životna dob, život u ruralnoj sredini, konzumiranje bunarske vode, izloženost pesticidima i virusima, introvertiranost, stidljivost, pedantnost, opsesivnost, depresivnost, uporaba beta-blokatora te bavljenje poljoprivredom. Moguće je da su upravo život u istoj, štetnoj sredini (bunarska voda, pesticidi, virusi) uzrok velikog rizika od obolijevanja onih osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, iako je postotak monogeniski uzrokovane Parkinsonove bolesti svega 5 %. Neki faktori koji snižavaju rizik od obolijevanja od Parkinsonove bolesti jesu: svakodnevna fizička aktivnost, konzumiranje kave



i čaja, uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, uporaba blokatora kalcijских kanala i pušenje. Danas je poznato desetak gena čije mutacije uzrokuju monogenske oblike Parkinsonove bolesti. Nekoliko tih mutacija uzrokuju parkinsonizam u mlađoj životnoj dobi, osobito mutacije gena parkina (lokus PARK2). Gen SNCA, koji kodira protein alfa-sinuklein, bio je jedan od prvih gena koji se povezivao s nasljednom Parkinsonovom bolešću. Mutacije LRRK2 gena najčešći su uzrok autosomno dominantnog, dok su mutacije parkina najčešći uzrok autosomno recesivnog nasljednog oblika ove bolesti. Neki od ostalih gena čije mutacije uzrokuju Parkinsonovu bolest jesu VPS35, EIF4G1, DNAJC13, CHCHD2, PINK1 i DJ-1 (1, 3, 5, 6, 7, 8).

### 1.1.2. Patologija

Uzrok bolesti je masivna degeneracija dopaminergičnih neurona supstancije nigre. Najčešće zahvaćeni dio supstancije nigre jest ventrolateralni red parsae compacte, a njegovi se neuroni projiciraju u dorzalni putamen. Gubitak neurona ne događa se samo u supstanciji nigri; brojne druge regije mozga kao što su locus ceruleus, Meynertova bazalna jezgra, raphe jezgre, pedunkulopontina jezgra, dorzalna motorička jezgra nervusa vagusa, amigdala te hipotalamus također su pogođeni gubitkom neurona. Patološka karakteristika bolesti jest pojava Lewyjevih tjelešaca i neurita. Ona nastaju kao nakupine abnormalno građenog proteina alfa-sinukleina koji je netopljiv pa se odlaže i stvara intracelularne inkluzije unutar tijela (Lewyjeva tjelešca) i nastavaka neurona (Lewyjevi neuriti). Klinički znakovi Parkinsonove bolesti javit će se kada propadne 80 % strijatalnih i 50 % dopaminergičnih neurona supstancije nigre (5, 9, 10, 11). Progresija bolesti može se pratiti kroz 6 stadija. Prva dva stadija označavaju preasimptomatsku fazu bolesti kada se Lewyjeva tjelešca i neuriti nakupljaju u tegmentumu ponsa, olfaktomotoričkom bulbusu i produljenoj moždini. Takav proces uzrokuje premonitorne simptome: hiposmiju i poremećaje sna. Sljedeća dva stadija, stadiji 3 i 4, označavaju simptomatsku fazu bolesti. Zbog zahvaćenosti supstancije nigre i okolnih struktura, pacijent razvija tipičnu kliničku sliku Parkinsonove bolesti. Posljednja dva stadija označavaju zahvaćenost korteksa pa je moguć razvoj demencije (12, 13).

### 1.1.3. Patogeneza

Patološke promjene u nigrostrijatalnim i strijatopalidanim putevima glavna su osnova patogeneze i kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti. Pars compacta supstancije nigre postepeno prestaje slati i ekscitacijske i inhibicijske impulse u putamen. Takvom degeneracijom nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima povećava se GABAerijska aktivnost. Ona uzrokuje povećanu aktivnost indirektnih puteva bazalnih ganglija i subtalamičke jezgre. Posljedično, smanjeno je odašiljanje impulsa u krugovima bazalnih ganglija. Također, smanjena je i aktivnost motoričkog korteksa u precentralnom girusu frontalnog režnja velikog mozga. Osim promjena u nigrostrijatalnim i strijatopalidanim putevima, dolazi do promjene u ravnoteži neurotransmitera u korpusu strijatuma, a upravo o toj ravnoteži ovisi motorička aktivnost strijatuma. Zbog propadanja dopaminergičkih neurona i posljedičnog sniženja dopamina, kompenzatorno se javlja porast acetilkolina. Također, narušena je i ravnoteža između dopamina i serotonina i noradrenalina (5, 14).

### 1.1.4. Klinička slika

Četiri se glavna simptoma Parkinsonove bolesti mogu lako zapamtiti pod akronimom TRAP: tremor u mirovanju, rigor, akineza (bradikineza) i posturalna nestabilnost. Ove i još neke, manje specifične simptome, smatramo motoričkim simptomima Parkinsonove bolesti. Osim motoričkih, u Parkinsonovoj bolesti javljaju se i nemotorički simptomi. Iako se simptomi bolesti mogu javiti bilo kada, njihova uobičajena pojava jest oko 60. godine života. Pojava simptoma prije 21. godine života naziva se juvenilnim oblikom bolesti, dok se ranim početkom bolesti smatra pojava simptoma između 21. i 50. godine života (5, 15, 16).

#### 1.1.4.1. Motorički simptomi

Početak motoričkih simptoma obično je asimetričan i zahvaća jedan ud, najčešće ruku. Postupno se simptomi bolesti javljaju i na drugom udu iste strane tijela (noga). Napredovanjem bolesti postupno bivaju zahvaćeni i udovi suprotne strane tijela. Tremor u mirovanju najčešći je i najlakše prepoznati simptom Parkinsonove bolesti. Naziva se još i akinetički tremor, a to znači da se vidi na relaksiranom, mirujućem udu. Unilateralan je i uvijek je izraženiji na distalnim krajevima ekstremiteta, a prosječna frekvencija je između 4 i

6 Hz. Tremor ruku opisuje se kao supinacijsko-pronacijski tremor („tremor kotrljanja kuglice“). Ostali dijelovi tijela koji mogu biti zahvaćeni tremorom u mirovanju uključuju bradu, usne, čeljust i noge. Za razliku od esencijalnog tremora, tremor u mirovanju rijetko će zahvatiti glavu, vrat i glas. Tipična pojava za tremor u mirovanju jest pojačanje simptoma pri emocionalnome stresu, a smanjenje tijekom obavljanja radnji i spavanja. Rigor (rigidnost) je povišeni tonus koji se očituje pojačanim otporom obično udruženim s „fenomenom zupčanika“, a javlja se pri izvođenju pasivnih kretnji udova (fleksija, ekstenzija, rotacija). Proksimalno se može javiti u vratu, ramenima i kukovima, a distalno u zapešću i gležnjevima. Često se uz rigidnost javlja i bol. Jedan od najčešćih početnih znakova Parkinsonove bolesti upravo je bol u ramenima, međutim ona često navede liječnike na krivu dijagnozu poput artritisa, burzitisa ili ozljede rotatorne manžetne. Bradikineza (akineza ili hipokineza) karakterizirana je smanjenom amplitudom pokreta, usporenjem i osiromašenjem kretnji te oslabljenom spretnošću za fine pokrete. Neke specifične promjene uzrokovane bradikinezom jesu: hipomimija (oskudna mimika lica), disfagija i sijaloreja (otežano gutanje i istjecanje sline), mikrografija (pisanje sitnim slovima), hipofonija (glas smanjena volumena), blefaroklonus (trzanje zatvorenih očnih vjeđa), blefarospazam (nevoljno zatvaranje očiju), festinacija (kretanje sve brže i sve sitnijim koracima). Blokiranje kretnji (freezing) jedan je od najonesposobljavajućih simptoma Parkinsonove bolesti. Tip je to akineze karakterističan za kasniju fazu bolesti, a javlja se pri pokušaju započinjanja kretnji, okretanju ili dovršenju neke radnje (npr. prelazak ulice). Kada se freezingu pridruže festinacija i gubitak posturalnih refleksa, dolazi do iznenadnih padova (5, 15, 16, 17, 18).

### 1.1.4.2. Nemotorički simptomi

U novije vrijeme, zahvaljujući novim znanstvenim saznanjima o ovoj bolesti, poznato je da se nemotorički simptomi mogu javiti godinama prije motoričkih, a tijekom bolesti prevladavaju i puno više ugrožavaju kvalitetu života. U prodromalnoj fazi Parkinsonove bolesti javljaju se sljedeći nemotorički simptomi: smetnje mirisa, anksioznost, depresija, smetnje spavanja i konstipacija. Ostali nemotorički simptomi uključuju razne autonomne disfunkcije (gastrointestinalne, seksualne i urinarne smetnje, poremećaji termoregulacije, kardiovaskularni problemi te problemi s vidom), demenciju, halucinacije i umor (1, 19, 35).

### 1.1.5. Dijagnostika

Parkinsonova bolest dijagnosticira se prema kliničkim kriterijima budući da ne postoji niti jedan specifičan test namijenjen dijagnozi ove bolesti. Ranije je za dijagnozu Parkinsonove bolesti kriterij bio obdukcijski pronalazak Lewyjevih tjelešaca. Sadašnje dijagnostičke kriterije razvili su dva engleska društva: *Parkinson's Disease Society Brain Bank* i *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* (15, 20).

Kriteriji za dijagnozu su bradikinezija, barem jedno od sljedećega: rigor, posturalna nestabilnost, akinetički tremor, zatim odsutnost atipičnih znakova te barem dva od sljedeća tri suportivna znaka: dobar odgovor na levodopu, levodopom inducirane diskinezije (nevoljni pokreti) i asimetričan početak simptoma. Kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonancija u bolesnika s Parkinsonovom bolesti ne pokazuju znatne promjene. Pozitronska emisijska tomografija (PET) fluorodopom, s druge strane, može pokazati značajno smanjen strijatalni unos dopamina, pogotovo u stražnjem putamenu. Time se može diferencijalno dijagnostički razlučiti pacijente s Parkinsonovom bolešću od zdravih pacijenata ili od nekih drugih poremećaja tj. atipičnih parkinsonizama, u kojima je unos dopamina također smanjen, ali u svim dijelovima jednako. To su sljedeći poremećaji: multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza te kortikobazalna degeneracija. SPECT s radionuklidom joflupan (DaTScan) primjenjuje u situacijama kada je klinički teško razlučiti radi li se o Parkinsonovoj bolesti ili esencijalnom tremoru. Kod Parkinsonove bolesti količina dopaminskih presinaptičkih nosača znatno je smanjena, dok je kod esencijalnog tremora njihov broj uredan (20, 21).

### 1.1.6. Terapija i prognoza

Parkinsonova bolest jest neizlječiva i progresivna bolest. Liječenje je simptomatsko i usmjereno je na ublažavanje simptoma, prije svega motoričkih, i poboljšanje kvalitete života. Farmakoterapijski zlatni standard u liječenju Parkinsonove bolesti jest levodopa. Levodopa ima kratak poluvijek eliminacije i brz metabolizam, a primjenjuje se s inhibitorima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid) kako bi se spriječile nuspojave te razgradnja levodope na periferiji. Također, kako bi se spriječile gastrointestinalne nuspojave, levodopu je potrebno uzimati s hranom. Kako bi se izbjegla smanjena učinkovitost lijeka, ne treba je unositi s proteinima.

Problem kod primjene levodope je taj što se nakon nekoliko godina njene primjene smanjuje broj sati u danu tijekom kojih taj lijek kontrolira motoričke simptome bolesti. Počinju se javljati nevoljni pokreti (diskinezije), a to se događa otprilike nakon 5 godina primjene lijeka, a kod mlađih pacijenata i ranije. Kako bi se takve motoričke fluktuacije kontrolirale, u terapiju se mogu dodati neke druge skupine lijekova kao što su agonisti dopamina (pergolid, bromokriptin, pramipeksol, ropinorol, rotigotin), inhibitori monoamino-oksidadze B (selegelin, razagilin) i inhibitori katekol-O-metiltransferaze (entakapon) i amantadin. Ovi se lijekovi također mogu uvesti i kao inicijalna monoterapija odmah nakon dijagnoze Parkinsonove bolesti, s ciljem što dužeg odgađanja uvođenja levodope. Veliku ulogu u početnoj fazi liječenja Parkinsonove bolesti ima i fizikalna terapija. U bolesnika s uznapredovalom bolešću koji slabo reagiraju na farmakoterapiju primjenjuju se invazivne metode kontinuirane stimulacije dopaminergičkih receptora duodopa pumpom, apomorfinskom pumpom i neurokirurškim liječenjem (duboka moždana stimulacija). Ove metode pokazale su se korisnima u liječenju levodopa rezistentnog tremora, diskinezija i OFF razdoblja (razdoblja kad nema djelovanja lijeka i simptomi su izraženi) (3, 22, 23).

Parkinsonova je bolest zbog svoje progresivne prirode povezana s povećanom smrtnošću. Međutim, uzrok smrti najčešće su druga stanja (pneumonija, kardiovaskularne bolesti, moždani udar, malignomi), a ne sama Parkinsonova bolest (3, 26).

### **1.1.6.1. Duodopa® gel (eng. *Levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG*)**

Duodopa® (Abbott Laboratories) je vodeni gel koji sadrži levodopu u kombinaciji s inhibitorom karboksilaze karbidopom, a isporučuje se u tanko crijevo (jejunum) kroz perkutanu gastrojejunostomiju (PEG-J) koja je povezana s prijenosnom infuzijskom pumpom. Takva direktna i kontinuirana isporuka lijeka u proksimalno tanko crijevo osigurava stabilniju koncentraciju levodope/karbidope u plazmi. Tehnologija je razvijena u Švedskoj devedesetih godina prošlog stoljeća, a danas se za liječenje Parkinsonove bolesti koristi u 40-ak zemalja svijeta, među kojima je i Hrvatska. Indikacija je uznapredovala faza Parkinsonove bolesti koja odgovara na liječenje levodopom, s ozbiljnim motoričkim fluktuacijama. Najčešće nuspojave ovakve vrste terapije Parkinsonove bolesti povezane su s PEG postupcima (bolovi u truhu, mučnina, povraćanje, infekcije) i infuzijskim uređajem (dislokacija PEG-a, neispravnost pumpe i okluzija cijevi). Pored toga, zabilježeni su i smanjenje težine i polineuropatije (24, 25).

### 1.1.7. Kvaliteta života i Parkinsonova bolest

Svjetska zdravstvena organizacija (*eng The World Health Organization, WHO*) definirala je kvalitetu života kao osobnu percepciju života u kontekstu kulture i sistema vrijednosti u kojima živi pojedinac, kao i u odnosu na njegove ciljeve, očekivanja, standard i brige (27). Nešto uži pojam, kvaliteta života povezana sa zdravljem, definira se kao bolesnikova percepcija i procjena utjecaja koji na njegov život imaju bolest s kojom se bori te posljedice te bolesti (31). Generalno, Parkinsonova bolest zbog svoje progredirajuće prirode postepeno smanjuje kvalitetu života oboljelih. Nemotorički simptomi imaju lošiji utjecaj na kvalitetu života od motoričkih simptoma. Mjerenje kvalitete života zadnjih je godina postalo relevantan parametar u istraživanjima Parkinsonove bolesti i njenih posljedica. Podatci se najčešće prikupljaju preko pismenih upitnika. Univerzalni upitnici koji se najčešće koriste za procjenu kvalitete života u oboljelih od Parkinsonove bolesti jesu SIP (*The Sickness Impact Profile*) i SF-36 (*Short-Form Health Status Survey*). Od specifičnih upitnika, najčešće se koriste PDQ-39 (*The Parkinson`s Disease Questionnaire 39*) i PDQL (*Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire*) (28, 29, 36).

### 1.1.8. Aktivnosti dnevnog življenja

Aktivnosti dnevnog življenja (ADL) izraz je koji se koristi u zdravstvu i označava niz osnovnih aktivnosti neophodnih za neovisan život kod kuće ili u zajednici.. Koncept ADL-a prvotno je predložio 1950-ih Sidney Katz, a od tada su ga mnogi istraživači dodali i usavršili (37). Razlikujemo osnovne i instrumentalne aktivnosti dnevnog življenja. Osnovne aktivnosti dnevnog življenja uključuju: kupanje i tuširanje, osobnu higijenu i njegu, odijevanje, higijenu toaleta, funkcionalnu pokretljivost (sposobnost hodanja, odlaska i ustajanja iz kreveta, sjedanja i ustajanja sa stolice) i samostalno hranjenje (38). Instrumentalne aktivnosti dnevnog življenja nisu nužne za osnovno funkcioniranje, ali omogućavaju pojedincu da živi neovisno u zajednici. To su: čišćenje i održavanje kuće, upravljanje novcem, kretanje unutar zajednice, priprema obroka, kupovina namirnica i potrepština, uzimanje propisanih lijekova i upotreba telefona ili drugog oblika komunikacije (39).

### 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Ispitati utjecaj terapije Duodopa gela na učestalost motoričkih komplikacija i fluktuacija terapije (postotak "off" perioda i diskinezija tijekom dana).
- Ispitati utjecaj terapije Duodopa gela na učestalost nemotoričkih simptoma.
- Ispitati utjecaj terapije Duodopa gela na aktivnosti dnevnog življenja.
- Ispitati utjecaj terapije Duodopa gela na kvalitetu života.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je osmišljeno kao povijesno kohortno istraživanje.

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od svibnja do lipnja 2019. godine, uz suglasnost predstojnika Klinike i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

U istraživanje su uključeni bolesnici oboljeli od idiopatske Parkinsonove bolesti (14 bolesnika), u uznapredovaloj fazi bolesti i na terapiji Duodopa gelom, liječeni na Klinici za neurologiju KBC Osijek u periodu od 2013. do 2018. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pacijenata. Prikupljanje podataka trajalo je mjesec dana (30 dana).

#### 3.3. Metode

Bolesnici oboljeli od Parkinsonove bolesti uvedeni na terapiju Duodopa gelom putem PEG-a testirani su prije i nakon uvođenja Duodopa gela u terapiju na motoričke, nemotoričke simptome, aktivnosti dnevnog življenja i kvalitetu života. Za motoričke simptome korišten je IV. dio Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) ljestvice, za aktivnost dnevnog življenja (ADL) UPDRS II. dio, za nemotoričke simptome Non Motor Scale Questionnaire (NMSQ) te UPDRS I. dio, a za kvalitetu života Parkinson Disease Questionnaire 39 (PDQ-39). UPDRS IV analizira težinu motoričkih simptoma analizom prisutnosti "OFF" perioda i diskinezija prema postotcima. Iz UPDRS IV skale zanimali su nas odgovori na pitanje pod rednim brojem 32, 33 i 39. 32. pitanje glasi: „Koji dio (postotak) dana traju diskinezije?“. Mogući odgovori jesu: nema diskinezija, 1-25 %, 26-50 %, 51-75 % i 76-100 %. 33. pitanje glasi: „Koliko teške (onesposobljavajuće) jesu diskinezije?“. Mogući su sljedeći odgovori:



### 3. ISPITANICI I METODE

nisu onesposobljavajuće, blago, umjereno, jako te potpuno onesposobljavajuće. 39. pitanje glasi: „Koji postotak dana traje „OFF“ razdoblje?“. Mogući su odgovori: nema (OFF razdoblja), 1-25 % dana, 26-50 % dana, 51-75 % dana i 76-100 % dana. UPDRS II sastoji se od 13 pitanja na koja se odgovara korištenjem Likertove skale gradirano od 0 do 4 (0 - nema simptoma ili normalno do 4-najizraženiji simptomi). Što je viši ukupni zbroj ispitanik ima lošije aktivnosti dnevnog življenja. NMSQ se sastoji od 30 pitanja kojim se informira o prisutnosti nemotoričkih simptoma. Na pitanje o simptomu odgovara se s da ili ne. Što je veći broj pozitivnih odgovora, to je veći broj nemotoričkih simptoma. UPDRS I sastoji se od 4 pitanja na koja se odgovara korištenjem Likertove skale gradirano od 0 do 4 (0 - nema simptoma ili normalno do 4-najizraženiji simptomi). Što je viši ukupni zbir, to je veća učestalost i težina nemotoričkih simptoma. PDQ-39 upitnik sastoji se od 39 pitanja kojima se analizira 8 aspekata kvalitete života: mobilnost, aktivnost dnevnog življenja, emocionalno stanje, stigma, socijalna podrška, mentalno stanje, komunikacija, tjelesna nelagoda. Na pitanja se odgovara korištenjem Likertove skale gdje je 0 znači bez simptoma, a 4 znači maksimalno izražene smetnje. Zbir svake pojedinačne subskale izračunava se kao postotak (zbir odgovora pojedinačne subskale podijeljen s maksimalnim mogućim zbirom te subskale). Ukupan zbir izračunava se kao zbir postotaka svake pojedinačne subskale podijeljen s brojem subskali (8 subskali).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u težini simptoma između dva mjerenja (prije i nakon uvođenja Duodopa gela u terapiju) testirane su t-testom diferencijacije za zavisne uzorke u slučaju normalne distribucije te Wilcoxonovim testom u slučaju da distribucija nije normalne raspodjele. Za testiranje dviju nominalnih skala zavisnih uzoraka korišten je McNemarov test. Korelacije su testirane korištenjem Spearmanova koeficijenta korelacije. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $p = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

## 4. REZULTATI

## 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U našem istraživanju obradili smo 14 pacijenata u uznapredovaloj fazi idiopatske Parkinsonove bolesti kojima je uvedena terapija LCIG između 2013. i 2018. godine. Broj ispitanih muškaraca jest 9 (64,3 %), u odnosu na ispitane žene kojih je 5 (35,7 %) (Tablica 1.).

Tablica 1. Spol ispitanika

Spol	Broj bolesnika (%)
Muško	9 (64,3)
Žensko	5 (35,7)
Ukupno	14 (100)

Od demografskih podataka vezanih za ispitanike zanimalo nas je sljedeće: dob postavljanja dijagnoze Parkinsonove bolesti, dob uvođenja terapije Duodopa gela, vrijeme koje je proteklo od dijagnoze do uvođenja terapije Duodopa gela, period između dva testiranja te ukupna dužina primjene terapije Duodopa gela (Tablica 2.).

Tablica 2. Demografski podaci ispitanika

	Mean (SD)/median (IQR)
Dob postavljanja dijagnoze (GODINA)	53,36 (7,281)
Dob uvođenja LCIG (GODINA)	63,86 (6,860)
Vrijeme od dijagnoze do LCIG (GODINA)	10,29 (2,867)
Period između dva testiranja (MJESECI)	5,25 (2,50-19,25)
Dužina primjene LCIG (GODINA)	2,571 (1,4525)

SD-standardna devijacija, IQR-interkvartilni raspon (eng. interquartile range)

Od ukupno 14 ispitanika, 7 ih je još uvijek na terapiji (50 %), dok ih je 7 skinuto s terapije (50 %). Razlozi isključenja s terapije bili su smrt (4 pacijenta) i nuspojave (3 pacijenta). Preminulo je 4 (28,6 %) od ukupno 14 pacijenata.

#### 4.2. Kvaliteta života, aktivnost dnevnog življenja te nemotorički simptomi Parkinsonove bolesi

Iako postoji razlika s neznatnim poboljšanjem rezultata nakon drugog mjerenja u skalama koje mjere kvalitetu života (PDQ39), aktivnost dnevnog življenja (UPDRS II) te nemotoričke simptome Parkinsonove bolesi (NMSQ i UPDRS I) nakon uvođenja terapije LCIG, ni u jednoj skali nismo našli statistički značajnu razliku. (Tablica 3.). Kada proučimo rezultate pojedinačnih podskupina PDQ39 upitnika, do najvećeg poboljšanja došlo je u podskupinama koje ispituju aktivnost dnevnog življenja (56,25 % naprema 25 %) te socijalnu podršku (15,40 % naprema 3,850 %). Druge podskupine u kojima je došlo do poboljšanja simptoma jesu „Mobilnost“, „Stigma“, „Mentalno stanje“, „Komunikaciju“ i „Tjelesna nelagoda“. Jedino je u podskupini „Emocionalno stanje“ došlo do pogoršanja simptoma.

**Tablica 3. Razlike u skalama nakon prvog i drugog mjerenja**

	N	Mean (SD)/median (IQR)	P
PDQ39 Mobilnost 1	14	56,786 (21,2456)	
PDQ39 Mobilnost 2	14	49,464 (26,5514)	0,468*
PDQ39 Aktivnost dnevnog življenja 1	14	56,25 (43,725-71,850)	
PDQ39 Aktivnost dnevnog življenja 2	14	25,00 (15,650-76,050)	0,093 <sup>¥</sup>
PDQ39 Emocionalno stanje 1	14	43,75 (16,70-54,200)	
PDQ39Emocionalno stanje 2	14	52,10 (40,650-63,550)	0,116 <sup>¥</sup>
PDQ39 Stigma 1	14	29,500 (20,4345)	
PSQ39 Stigma 2	14	27,700 (24,9747)	0,761*
PDQ39 Socijalna podrška 1	14	15,40 (0,000-48,100)	
PSQ39 Socijalna podrška 2	14	3,850 (0,000-38,500)	0,198 <sup>¥</sup>
PDQ39 Mentalno stanje 1	14	36,186 (23,5328)	
PDQ39 Mentalno stanje 2	14	29,936 (19,1789)	0,236*
PDQ39 Komunikacija 1	14	32,150 (22,1347)	
PDQ39 Komunikacija 2	14	25,593 (22,0529)	0,274*
PDQ39 Tjelesna nelagoda 1	14	45,843 (29,7256)	
PDQ39 Tjelesna nelagoda 2	14	38,700 (23,0192)	0,332*
PDQ39 Ukupno 1	14	39,971 (13,7465)	
PDQ39 Ukupno 2	14	34,900 (17,7174)	0,281*
UDPRS I 1	14	2,00 (1,00-4,00)	
UPDRS I 2	14	2,50 (1,00-6,00)	0,691 <sup>¥</sup>
UDPRS II 1	14	19,50 (8,438)	
UPDRS II 2	14	14,86 (7,824)	0,165*
NMSQ 1	14	14,00 (6,983)	
NMSQ 2	14	12,50 (6,048)	0,308*

\*T test; <sup>¥</sup>Wilcoxon test, SD - standardna devijacija, IQR - interkvartilni raspon (eng. interquartile range)

### 4.3. Motorički simptomi Parkinsonove bolesti

Nakon prvog mjerenja, od ukupno 14 pacijenata, troje je odgovorilo da nema diskinezija (21,4 %), 8 ih ima prisutne diskinezije 1-25 % dana (57,1 %) i troje ima prisutne diskinezije 26-50 % dana (21,4 %). Ako pacijente svrstamo u dvije skupine koje glase „nisu prisutne diskinezije“ i „prisutne diskinezije“, dolazimo do zaključka da ukupno 11 (78,6 %) pacijenata imaju prisutne diskinezije tijekom nekog dijela dana.

Proučivši rezultate dobivene nakon drugog mjerenja (Tablica 4.), ponovo smo ispitanike svrstali u dvije skupine nazvane „nisu prisutne diskinezije“ i „prisutne diskinezije“. Pronalazimo da samo jedan ispitanik nema prisutne diskinezije (7,1 %), dok ih 13 od ukupno 14 ispitanika ima prisutne diskinezije (92,9 %).

**Tablica 4. Trajanje diskinezija-drugo mjerenje**

	Broj bolesnika (%)
Nema diskinezija	1 (7,1)
1-25 %	3 (21,4)
26-50 %	6 (42,9)
51-75 %	4 (28,6)

Kada gledamo rezultate vezane za težinu diskinezija nakon prvog mjerenja, najviše ispitanika, njih 10, dalo je odgovor da diskinezije nisu onesposobljavajuće (71,4 %). Jedan ispitanik kaže da su diskinezije blago onesposobljavajuće (7,1 %), jedan da su umjerene (7,1 %), jedan da su jako onesposobljavajuće (7,1 %) te jedan da su potpuno onesposobljavajuće (7,1 %). Potom smo ispitanike grupirali u veće skupine (Tablica 5.).

**Tablica 5. Težina diskinezija - prvo mjerenje - skupine**

	Broj bolesnika (%)
Nisu onesposobljavajuće	10 (71,4)
Blago do umjereno onesposobljavajuće	2 (14,3)
Jako do potpuno onesposobljavajuće	2 (14,3)

#### 4. REZULTATI

Nakon drugog mjerenja, pronalazimo da je 7 ispitanika odgovorilo da diskinezije nisu onesposobljavajuće (50 %). Nadalje, četvero ispitanika odgovorilo je s blago onesposobljavajuće (28,6 %), dvoje s umjereno onesposobljavajuće (14,3 %) te jedan ispitanik s jako onesposobljavajuće (7,1 %). Potom smo ponovo ispitanike rasporedili u veće skupine (Tablica 6.).

**Tablica 6. Težina diskinezija - drugo mjerenje - skupine**

	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Nisu onesposobljavajuće	7 (50)
Blago do umjereno onesposobljavajuće	6 (42,9)
Jako do potpuno onesposobljavajuće	1 (7,1)

Nakon prvog mjerenja, jedan ispitanik je zaokružio da nema OFF razdoblja (7,1 %), troje ispitanika odgovorilo je da je OFF razdoblje prisutno 1 - 25 % dana (21,4 %), šestero je odgovorilo s 26 - 50 % dana (42,9 %) te četvero s 51 - 75 % dana (28,6 %). Nakon toga smo sve pacijente koji imaju, u nekom postotku dana, prisutna OFF razdoblja, svrstali u veću skupinu nazvanu „prisutna OFF razdoblja“ (Tablica 7.).

**Tablica 7. Prisutnost OFF razdoblja-prvo mjerenje-skupine**

	<b>Broj bolesnika (%)</b>
Nema OFF razdoblja	1 (7,1)
Prisutna OFF razdoblja	13 (92,9)

Nakon drugog mjerenja, čak 9 ispitanika zaokružilo je da nema OFF razdoblja (64,3 %). Nadalje, četvero ispitanika odgovorilo je da su OFF razdoblja prisutna 1 - 25 % dana (28,6 %) te je jedan ispitanik odgovorio s 26 - 50 % dana (7,1 %). Ponovo smo sve pacijente, kao i nakon prvog mjerenja, svrstali u dvije veće skupine (Tablica 8.).

**Tablica 8. Prisutnost OFF razdoblja-drugo mjerenje-skupine**

	Broj bolesnika (%)
Nema OFF razdoblja	9 (64,3)
Prisutna OFF razdoblja	5 (35,7)

Iako su bolesnici nakon uvođenja LCIG imali nešto veću učestalost blagih do umjereno jakih diskinezija, te manju učestalost jakih do potpuno onesposobljavajućih diskinezija, nismo uočili statistički značajnu razliku ( $p = 0,055$ ). Međutim, uočava se značajna redukcija „OFF“ razdoblja uvođenjem LCIG i ta razlika je statistički značajna ( $p = 0,008$ ) (Tablica 9.).

**Tablica 9. Razlika u učestalosti i težini motoričkih komplikacija i fluktuacija terapije prije i nakon uvođenja LCIG**

	Prije LCIG N (%)	Nakon LCIG N (%)	P
Diskinezije			
• Nema	3 (21,4)	1 (7,1)	0,500*
• Ima	11 (78,6)	13 (92,9)	
Diskinezije (težina)			
• Nema	10 (71,4)	7 (50,0)	0,055*
• Blage do umjerene	2 (14,3)	6 (42,9)	
• Jake do potpuno onesposobljavajuće	2 (14,3)	1 (7,1)	
OFF			
• Nema	1 (7,1)	9 (64,3)	<b>0,008*</b>
• Ima	13 (92,9)	5 (35,7)	

\*Mc Nemar Exact test

### 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju obrađeno je 14 pacijenata u uznapredovaloj fazi idiopatske Parkinsonove bolesti kojima je uvedena terapija Duodopa gela s ciljem utvrđivanja utjecaja terapije na aktivnost dnevnog življenja, kvalitetu života, motoričke te nemotoričke simptome Parkinsonove bolesti. Pod pretpostavkom da će doći do poboljšanja svih simptoma Parkinsonove bolesti nakon uvođenja LCIG terapije, provedena su dva mjerenja, jedno odmah po uvođenju terapije, te drugo nakon uvođenja terapije. Rezultati vezani za kvalitetu života nisu se pokazali statistički značajnima, iako pokazuju blago poboljšanje većine simptoma nakon drugog mjerenja (39,97 % prije i 34,9 % poslije). Vrijedno je spomenuti da je do najvećeg poboljšanja došlo u podskupinama PDQ39 upitnika koje ispituju aktivnost dnevnog življenja (56,25 % prije i 25 % poslije) te socijalnu podršku (15,4 % prije i 3,85 % poslije). Naišli smo na istraživanje koje je, među ostalim metodama, također koristilo PDQ39 upitnik kao metodu kojom se pokušalo utvrditi utjecaj terapije Duodopa gela na kvalitetu života. Istraživanje su objavili Ciurleo i suradnici 2018. godine u časopisu *Journal of Neurology* (25). Mjerenja su napravljena prije, 3 mjeseca poslije i 6 mjeseci poslije uvođenja terapije. Za razliku od naših rezultata, rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajno poboljšanje u svim podskupinama PDQ39 upitnika ( $p = 0,002 - 0,005$ ). Osim što je ovim istraživanjem utvrđen pozitivan utjecaj LCIG na kvalitetu života, dokazano je i poboljšanje motoričkih i nemotoričkih simptoma. Još jedno istraživanje donosi nam poboljšanje u svim podskupinama PDQ39 upitnika, ali u podskupinama „Socijalna podrška“ ( $p = 0,434$ ), „Mentalno stanje“ ( $p = 0,054$ ) i „Tjelesna nelagoda“ ( $p = 0,163$ ) nije dokazana statistička značajnost. Autorica Juhász i suradnici istraživanje su objavili 2017. godine, a proveli su mjerenje na 34 pacijenta prije i nakon godinu dana od uvođenja LCIG terapije (30). Nadalje, rezultati koje smo dobili nakon uzimanja podataka iz UPDRS II upitnika, a koji se odnose na aktivnost dnevnog življenja, također su se pokazali boljima nakon drugog mjerenja, ali statistički neznačajnima ( $p = 0,165$ ). Ovdje svakako treba spomenuti istraživanje na 64 pacijenta u kojem je za mjerenje utjecaja LCIG terapije na aktivnost dnevnog življenja korištena skala UPDRS II. Istraživanje su objavili Krüger i suradnici 2017. godine (31). Mjerenja su ovdje provedena prije uvođenja terapije, po otpustu iz bolnice, nakon 3, nakon 6 te nakon 12 mjeseci. Dokazano je statistički značajno poboljšanje nakon 3 i nakon 6 mjeseci ( $p < 0,0001$ ) te u na zadnjem posjetu ( $p < 0,05$ ), dok se poboljšanje nakon 12 mjeseci nije pokazalo statistički značajnim. Nadalje, rezultati našeg istraživanja vezani za nemotoričke simptome Parkinsonove bolesti, a koji su bili dobiveni iz NMSQ upitnika ( $p = 0,308$ ) te

UPDRS I upitnika ( $p = 0,691$ ), također se nisu pokazali statistički značajnima. Krüger i suradnici su, premda koristeći drugačije skale, dokazali poboljšanje u nemotoričkim simptomima i kvaliteti života te su im rezultati bili statistički značajni nakon svih mjerenja ( $p < 0.001$  za svako mjerenje) (31). Juhász i suradnici su, pak, koristeći baš UPDRS I, ali i druge skale, također dokazali statistički značajno poboljšanje nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti (30). U konačnici, u našem istraživanju proučili smo rezultate UPDRS IV upitnika koji mjeri motoričke simptome Parkinsonove bolesti. Ispitali smo postotak dana obuhvaćen diskinezijama (učestalost diskinezija), težinu diskinezija te postotak OFF razdoblja u danu. Rezultati vezani za učestalost diskinezija bili su neočekivano lošiji nakon drugog mjerenja u odnosu na prvo, što znači da su diskinezije bile učestalije, ali pokazali su se statistički neznčajnima ( $p = 0,500$ ). Rezultati vezani za težinu diskinezija pokazuju nam veću učestalost blago do umjereno onesposobljavajućih diskinezija te neznatno manju učestalost jako do potpuno onesposobljavajućih diskinezija nakon drugog mjerenja. Međutim, nismo dokazali statističku značajnost ovih rezultata ( $p = 0,055$ ). Kada pogledamo rezultate vezane za prisutnost OFF razdoblja u danu, uočavamo očekivano značajnu redukciju takvih razdoblja nakon drugog mjerenja i ta je razlika statistički značajna ( $p = 0,008$ ). Naišli smo na nekoliko radova koji su se bavili istom tematikom. Antonini i suradnici su u radu objavljenom 2016. godine također naišli na redukciju OFF razdoblja tijekom dana, ali suprotno našim pronalascima, i na povećanje ON razdoblja bez diskinezija, što u 12-tjednom dvostrukom slijepom istraživanju, što u 54-tjednom istraživanju otvorenog tipa (32). Nadalje, još jedno istraživanje, objavljeno godinu dana ranije (2015. godine) od strane Fernandez i suradnika, javlja poboljšanje, ne samo motoričkih funkcija, nego i dnevnih aktivnosti i kvalitete života neprekidno preko 54. tjedna, a počevši s 4. tjednom od uvođenja LCIG terapije. Ovo istraživanje uključilo je 354 pacijenata, od kojih je 272 dovršilo istraživanje do kraja. Trajanje OFF razdoblja tijekom dana smanjilo se za 4.4 sata ( $p < 0.001$ ), trajanje ON razdoblja bez diskinezija povećalo se za 4.8 sati ( $p < 0,001$ ), a trajanje ON razdoblja s onesposobljavajućim diskinezijama smanjilo se za 0.4 sata ( $p = 0.023$ ) (33). Ponovno možemo spomenuti i istraživanje Juhász i suradnika, koji su, kao i mi, mjerili UPDRS IV (30). Njih je zanimalo trajanje diskinezija i trajanje OFF razdoblja. Uočili su da je trajanje diskinezije i OFF razdoblja bilo statistički značajno manje izraženo nakon godinu dana praćenja.

Rezultati našeg istraživanja trebaju se interpretirati s oprezom zbog malog statističkog uzorka. Sigurniji zaključci i moguće statistički značajni rezultati dobili bi se uzimanjem većeg statističkog uzorka. Osim toga, neki bolesnici bili su testirani i nakon više od godine dana, što



## 5. RASPRAVA

također može utjecati na ishod terapijskog uspjeha. Budući da je Parkinsonova bolest neurodegenerativna, ona neupitno dovodi tijekom vremena do pogoršanja i pojave onih simptoma koji su levodopa neodgovoreni i stoga je za očekivati da terapija LCIG s vremenom gubi efekt na nemotoričke simptome, kvalitetu života i aktivnosti dnevnog življenja (33). Osim toga, bolesnici s kroničnim bolestima ulaze u ulogu kroničnog bolesnika i moguće je da i nakon promjene terapije ostaju u toj ulozi kroničnog bolesnika i ne pokušavaju više osposobiti one mogućnosti koje su tijekom bolesti izgubili (34).

### 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata zaključujemo sljedeće:

- Duodopa gel nije se pokazao učinkovitim u poboljšanju kvalitete života, aktivnosti dnevnog življenja i kupiranju nemotoričkih simptoma u pacijenata u uznapredovaloj fazi idiopatske Parkinsonove bolesti.
- Terapija primjenom Duodopa gelom nije dovela do redukcije diskinezija u uznapredovaloj fazi idiopatske Parkinsonove bolesti.
- Primjena Duodopa gela nije utjecala na intenzitet diskinezija u uznapredovaloj fazi idiopatske Parkinsonove bolesti.
- Došlo je do statistički značajne redukcije OFF razdoblja pacijenata u uznapredovalom stadiju idiopatske Parkinsonove bolesti nakon uvođenja terapije Duodopa gela.

### 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj terapije Duodopa gela na učestalost motoričkih komplikacija i fluktuacija terapije (postotak OFF perioda i diskinezija tijekom dana), učestalost nemotoričkih simptoma, aktivnosti dnevnog življenja te kvalitetu života.

**Ustroj studije:** povijesno kohortno istraživanje

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 14 bolesnika oboljelih od idiopatske Parkinsonove bolesti, u uznapredovaloj fazi bolesti i na terapiji Duodopa gelom, liječeni na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek. Kao instrumenti istraživanja korišteni su I., II. i IV. dio Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Non Motor Scale Questionnaire (NMSQ) te Parkinson Disease Questionnaire 39 (PDQ-39).

**Rezultati:** Rezultati vezani za kvalitetu života nisu se pokazali statistički značajnima, iako pokazuju blago poboljšanje većine simptoma nakon drugog mjerenja. Nadalje, rezultati koji se odnose na aktivnost dnevnog življenja također su se pokazali boljima nakon drugog mjerenja, ali statistički neznčajnima. Nismo uočili statistički značajnu razliku u redukciji broja i težine nemotoričkih simptoma nakon uvođenja Duodopa gela u terapiju. Učestalost diskinezija se povećala, dok je njihov intenzitet bio nešto manje izražen, no te razlike nisu bile statistički značajne. Postoji statistički značajna razlika u redukciji OFF perioda nakon uvođenja Duodopa gela ( $p < 0,008$ ).

**Zaključak:** Terapija Duodopa gela reducirala je učestalost OFF perioda tijekom dana. Nismo uočili statistički značajan utjecaj na učestalost i težinu diskinezija, pojavu nemotoričkih simptoma, aktivnosti dnevnog življenja i kvalitetu života bolesnika.

**Ključne riječi:** *Parkinsonova bolest; Duodopa; kvaliteta života; aktivnosti dnevnog življenja*

### 8. SUMMARY

INFLUENCE OF TREATMENT WITH DUODOPA GEL ON MOTOR AND NONMOTOR SYMPTOMS, ACTIVITY OF DAILY LIVING AND QUALITY OF LIFE IN THE PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON DISEASE

**Objective:** The main objective of the research was to test the influence of treatment with Duodopa gel on the the frequency of motor complications and fluctuations of the therapy (the percentage of the "off" periods and dyskinesias during the day), frequency of nonmotor symptoms, the activity of the daily living and quality of life.

**Study design:** a historical cohort study

**Participants and methods:** The research included 14 patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease, in an advanced phase of the disease and on treatment with Duodopa gel, hospitalized at Clinic of Neurology, Clinical Hospital Center Osijek. As a research tool, I., II. and IV. part of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Non-Motor Scale Questionnaire (NMSQ) and Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) were used.

**Results:** Results related to the quality of life didn't show any statistical significance, although they showed slight improvement of most of the symptoms after the second measurement. Furthermore, results which refer to the activity of daily living too showed improvement after the second measurement, but also didn't show statistical significance. We didn't discover a statistically significant difference in the reduction of number and difficulty of nonmotor symptoms after Duodopa treatment. The frequency of dyskinesias increased, while the severity of dyskinesias decreased. However, those differences weren't statistically significant. Lastly, there is a statistically significant difference in reduction of OFF periods after Duodopa treatment ( $p < 0,008$ ).

**Conclusion:** Duodopa therapy reduced the frequency of OFF periods throughout the day. We didn't find a statistically significant impact of Duodopa on frequency and severity of dyskinesias, the appearance of nonmotor symptoms, activities of daily living and quality of patients' lives.

**Keywords:** *Parkinson's disease; Duodopa; quality of life; activities of daily living*

### 9. LITERATURA

1. Vuletić, V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. *Medicus*. 2019;28(1):27–32.
2. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Noely & Jones, 1817.
3. Lew, M. Overview of Parkinson's disease and Movement disorders. *Pharmacotherapy*. 2007;27(12):155–160.
4. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):841.
5. Brinar V. i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, Zagreb; 2009.
6. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):893–901.
7. Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG, Sharma M, Sheerin UM, Saad M, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet*. 2011;377(9766):641-649.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047.
9. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):a009258.
10. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912.
11. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004;363:1783–93.
12. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
13. Dickson DW, Uchikado H, Fujishiro H, Tsuboi Y. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(1):78-82.

14. Barone P, Erro R, Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:499-516.
15. Béné R, Antić S, Budišić M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V, i sur. Parkinson's disease. *Acta Clin Croat.* 2009; 48:377-380.
16. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Mar 14;79(4):368–76.
17. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol.* 2008 Aug;14(4):253-4.
18. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1712-21.
19. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 15;26(3):399-406.
20. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999 Jan 1;56(1):33–9.
21. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75–86.
22. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353:1021-1027.
23. The Parkinson Study Group. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N Engl J Med,* 2004;351:2498-508.
24. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016 May;30(5):381-404.
25. Ciurleo R, Corallo F, Bonanno L, Lo Buono V, Di Lorenzo G, Versaci R, et al. Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *J Neurol.* 2018 Sep;265(9):2005-2014.

26. The Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998 Mar;43(3):318-25.
27. WHO. Handbook of basic documents (5th ed., pp. 3–20). Geneva: WHO, Palais des Nations; 1952.
28. Opara JA, Broła W, Leonardi M, Błaszczuk B. Quality of life in Parkinson's Disease. *J Med Life.* 2012 Dec 15;5(4): 375–381.
29. Martínez-Martín, P. An introduction to the concept of “quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1998;245(1): S2–S6.
30. Juhász A, Aschermann Z, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Apr;37:79-86.
31. Krüger R, Lingor P, Doskas T, Henselmans JML, Danielsen EH, de Fabregues O, et al. An Observational Study of the Effect of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Adv Ther.* 2017 Jul;34(7):1741-1752.
32. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W, GLORIA study investigators and coordinators. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Mar;21(3):231-5.
33. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015 Apr;30(4):500-9.
34. Gilbert F. The burden of normality: from 'chronically ill' to 'symptom free'. New ethical challenges for deep brain stimulation postoperative treatment. *J Med Ethics.* 2012 Jul;38(7):408-12.
35. Tomić S, Rajkovača I, Pekić V, Salha T, Mišević S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg.* 2017 Mar;117(1):207-211.

## 9. LITERATURA

36. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):195-202.
37. Noelker L, Browdie R. Sidney Katz, MD: A New Paradigm for Chronic Illness and Long-Term Care. *The Gerontologist*. 2013 Aug 22;54(1):13–20.
38. Williams B. Consideration of Function & Functional Decline. *Current Diagnosis and Treatment: Geriatrics, Second Edition*. New York, NY: McGraw-Hill, 2014.
39. Bookman A, Harrington M, Pass L, Reisner E. *Family Caregiver Handbook*. Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology, 2007.



### 10. ŽIVOTOPIS

#### Opći podatci:

- Ime i prezime: Ružica Vuksanović
- Datum i mjesto rođenja: 3.10.1994., Slavonski Brod, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Vladimira Nazora 52, 35220, Slavonski Šamac
- Telefon: +385 91 954 4244
- E-mail: rosalie.rio@gmail.com
- Fakultet: Medicinski fakultet Osijek
- Adresa fakultet: Josipa Huttlera 4, 31000, Osijek
- Tel: 031/ 512 800
- Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

#### Školovanje:

- Osnovna škola „Josip Kozarac“, Slavonski Šamac, 2001. - 2009.
- Gimnazija „Matija Mesić“, Slavonski Brod, opća gimnazija, 2009. - 2013.
- Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, 2013. - 2020.

#### Aktivnosti tijekom studiranja:

- Asistentica lokalne dužnosnice za ljudska prava i mir (LORP) u studentskoj organizaciji CroMSIC Osijek, 2016.-2017.
- Pasivno sudjelovanje na simpoziju 79. Dani dijabetologa u Osijeku 2016. godine
- Sudjelovanje u raznim studentskim akcijama u organizaciji CroMSIC-a Osijek (predavanja u srednjim školama povodom Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a, druženje sa štićenicima

doma Ivan Štark u Osijeku, dijeljenje letaka povodom Međunarodnog dana rijetkih bolesti i dr.)

- Aktivno sudjelovanje na Osmom studentskom kongresu s međunarodnim sudjelovanjem „Prehrana i klinička dijetoterapija“ u Rijeci 2017. godine
- Aktivno sudjelovanje na kongresu 12. osječkim urološkim i 5. osječkim nefrološkim danima u Osijeku 2017. godine