

# Cerebralna perfuzija u osoba sa Parkinsonovom bolešti i povezanost sa kognitivnim promjenama

---

Šakić, Mate

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:152:749517>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI**

**STUDIJ MEDICINE**

**Mate Šakić**

**CEREBRALNA PERFUZIJA U OSOBA**

**SA PARKINSONOVOM BOLESTI I**

**POVEZANOST SA KOGNITIVNIM**

**PROMJENAMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI**

**STUDIJ MEDICINE**

**Mate Šakić**

**CEREBRALNA PERFUZIJA U OSOBA**

**SA PARKINSONOVOM BOLESTI I**

**POVEZANOST SA KOGNITIVNIM**

**PROMJENAMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024**

Rad je ostvaren u: Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Ivanka Štenc Bradvica, dr. med., spec. neurologije, subspec. neurodegenerativnih bolesti

Rad ima 28 listova, 3 tablice i 4 slike

## ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc. prim. dr. sc. Ivanki Štenc-Bradvice, dr. med., spec. neurologije, subspec. neurodegenerativnih bolesti, na stručnim savjetima, pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom školovanja

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | UVOD.....   | 1  |
| 1.1.   | Parkinsonova bolest.....                            | 1  |
| 1.1.1. | Epidemiologija .....                                | 1  |
| 1.1.2. | Čimbenici rizika .....                              | 2  |
| 1.1.3. | Patofiziologija .....                               | 2  |
| 1.1.4. | Klinička slika.....                                 | 3  |
| 1.1.5. | Cerebralna hipoperfuzija i kognitivne promjene..... | 4  |
| 1.1.6. | Dijagnoza .....                                     | 5  |
| 1.1.7. | Liječenje .....                                     | 7  |
| 2.     | HIPOTEZA.....                                       | 8  |
| 3.     | CILJ .....  | 9  |
| 4.     | ISPITANICI I METODE.....                            | 10 |
| 4.1.   | Ustroj studije .....                                | 10 |
| 4.2.   | Ispitanici .....                                    | 10 |
| 4.3.   | Metode.....   | 10 |
| 4.3.1. | Demografski podaci .....                            | 10 |
| 4.3.2. | Kognitivni testovi .....                            | 10 |
| 4.3.3. | UPDRS III ljestvica.....                            | 12 |
| 4.3.4. | Transkranijški dopler.....                          | 12 |
| 4.3.5. | Statističke metode .....                            | 13 |
| 5.     | REZULTATI .....                                     | 14 |
| 5.1.   | Osnovna obilježja ispitanika .....                  | 14 |
| 5.2.   | Kognitivni testovi .....                            | 14 |
| 5.2.1. | MoCA.....   | 14 |
| 5.2.2. | MMSE test.....                                      | 14 |
| 5.3.   | UPDRS III.....                                      | 15 |
| 5.4.   | TCD.....  | 15 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 5.4.1. | Odnos TCD nalaza i MoCA testa.....            | 16 |
| 5.4.2. | Odnos TCD nalaza i MMSE testa .....           | 16 |
| 5.4.3. | Odnos TCD nalaza i UPDRS III ljestvice .....  | 17 |
| 5.4.4. | Odnos TCD nalaza i demografskih podataka..... | 17 |
| 6.     | RASPRAVA.....                                 | 19 |
| 7.     | ZAKLJUČAK.....                                | 21 |
| 8.     | SAŽETAK .....                                 | 22 |
| 9.     | SUMMARY.....                                  | 23 |
| 10.    | LITERATURA .....                              | 24 |
| 11.    | ŽIVOTOPIS.....                                | 27 |
| 12.    | PRILOZI.....                                  | 28 |

## POPIS KRATICA

PB – Parkinsonova bolest

COMT – katehol-O-metiltransferaza (prema engl. catechol-O-methyltransferase)

DaT – dopaminski transporter (prema engl. dopamine transporter)

DaTscan – SPECT dopaminskog transportera (prema engl. dopamine transporter scan)

DBS – dubinska moždana stimulacija (prema engl. deep brain stimulation)

MAO-B – monoaminooksidaza B

MMSE – Mini test za procjenu mentalnog stanja (prema engl. Mini-Mental State Exam)

MoCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene (prema engl. Montreal Cognitive Assessment)

SPECT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (prema engl. single-photon emission computed tomography)

UPDRS III – treći dio Ujedinjene skale procjene PB (prema engl. Unified

Parkinson's disease rating scale part III)

GABA - gama-aminomaslačna kiselina (prema engl. *gamma-aminobutyric acid*)

TCD – transkranijski dopler (prema engl. *transcranial doppler*)

CT – kompjutorizirana tomografija (prema engl. *computerised tomography*)

MR – magnetna rezonanca

MDS – prema engl. *International Parkinson and Movement Disorder Society*

QSBB – prema engl. *Queens Square Brain Bank*



## 1. UVOD

### 1.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (PB) najčešći je poremećaj pokreta te druga najčešća neurodegenerativna bolesti, odmah nakon Alzheimerove bolesti. Uzrokovana je degeneracijom dopaminergičkih neurona *substantiae nigrae* u mezencefalonu, a osnovni neuropatohistološki nalaz u PB su Lewyjeva tjelešca, koja se većinom sastoje od alfa sinukleina i ubikvitina. Iako točan mehanizam nastanka PB ostaje nerazjašnjen, vjeruje se da je njezino nastajanje uzrokovano genetskim i okolišnim čimbenicima (1).

Iako moguće opise PB nalazimo još u drevnim indijskim i kineskim tekstovima nastalim oko 1000 godina prije Krista, prvu pravu definiciju PB daje James Parkinson, 1817. godine u svom djelu „An Essay on the Shaking Palsy“, u kojem ovu bolest definira nevoljnim tremornim pokretima sa smanjenom mišićnom snagom, čak i u mišićima koji se ne koriste ili koji se podupiru. Također, opisuje tendenciju bolesnika da naginju trup prema naprijed kao i tendenciju prelaska iz hodajućeg u trčeci tempo. Nadalje, napominje da su osjetila i intelekt očuvani. Oko 50 godina kasnije, francuski liječnik Jean-Martin Charcot nadopunjuje Parkinsonovu definiciju bolesti, ističući kako je vrlo često bradikinezija ograničavajući čimbenik u njihovim svakodnevnim aktivnostima, a ne tremor i rigidnost. Charcot odbacuje dosadašnji naziv ove bolesti, *paralysis agitans* te uspostavlja novo ime, PB. Također, opisuje dva tipa PB, akinetički te rigidni/tremorni tip. Daljnjim definiranjem bolesti i popratnih simptoma, Charcot je zaslužan za diferencijaciju Parkinsonove od ostalih tremornih neuroloških poremećaja, kao što je primjerice multipla skleroza (2).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Incidencija PB u globalnoj populaciji iznosi otprilike 0,3% (7). Prema novim spoznajama, godišnja pojavnost PB kreće se između 1/100 000 i 35/100 000 novih slučajeva godišnje, a incidencija iste povećava se peterostruko do deseterostruko između šestog i devetog desetljeća života. Prema jednoj meta-analizi, u SAD-u se incidencija PB povećava sa manje od 1% u muškaraca i žena u dobi od 45-54 godina, do 4% u muškaraca te 2% u žena iznad 85 godina. Smrtnost od ove bolesti se ne povećava u prvih 10 godina od uspostave dijagnoze, no nakon

toga raste (3). Porast starenja populacije mogao bi u narednim desetljećima povećati prevalenciju PB, a neka istraživanja sugeriraju dvostruki porast u naredna dva desetljeća (4).

### 1.1.2. Čimbenici rizika

Većina slučajeva PB najvjerojatnije je posljedica multifaktorske etiologije, sa složenom interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika, a genetski čimbenici najvjerojatnije moduliraju učinke okolišnih čimbenika. U 5-10% slučajeva identificirane genetske mutacije uzrokuju PB, međutim iste su odsutne u većine pacijenata (3). Isto tako, najčešće mutacije gena nađene u PB pokazuju smanjenu penetrantnost, a studije na dizigotnim i monozigotnim blizancima procjenjuju nasljednost PB na oko 30%, upućujući na značajan utjecaj okoliša i bihevioralnih čimbenika. (5). Također, prema jednoj meta-analizi, prevalencija traumatske ozljede mozga među oboljelima od PB je 18% (6).

Neke životne navike povezane su sa utjecajem na rizik od razvoja PB. Zanimljivo, pušenje cigareta i konzumacija ostalih duhanskih proizvoda smanjuje rizik od razvoja ove bolesti, a dužina i frekvencija konzumacije nadalje smanjuju taj rizik. Nadalje, konzumacija kave i čaja također su povezani sa smanjenim rizikom razvoja ove bolesti, poglavito u muškaraca. Prehrana bogata voćem, povrćem i žitaricama kao i redovita tjelovježba najvjerojatnije isto imaju ulogu u smanjenju rizika razvoja PB, dok, primjerice, konzumacija mliječnih proizvoda povećavaju taj rizik, najvjerojatnije zbog povećanih koncentracija toksina. Učinci ovih okolišnih faktora su aditivni, upućujući na mogućnost preventivnog pristupa bolesti (3).

### 1.1.3. Patofiziologija

Kao što je već spomenuto, precizan mehanizam nastanka PB nije poznat, no, zna se da je propadanje dopaminergičkog striatonigralnog sustava centralni patofiziološki događaj. Makroskopski, ovu pojavu vidimo kao depigmentaciju *pars compacta substantiae nigrae* u mezencefalonu, a ovim procesom smanjuje se dopaminergički prijenos signala do *striatuma* bazalnih ganglija te kao posljedica nastaju motorički znaci parkinsonizma. Smatra se da dopaminergička stimulacija iz *substantiae nigrae* inhibira GABAergičku aktivnost striatuma. S druge strane, kolinergička aktivnost unutar samog striatuma potiče lučenje GABAe iz istog.

Manjak dopaminergičke i višak kolinergičke aktivnosti ovih projekcija u PB povećava inhibitornu aktivnost GABA<sub>A</sub> prema bazalnim ganglijima i najvjerojatnije je uzrok motornih simptoma kao što su bradikinezija i akinetički tremor (13). Iako je histopatološki nalaz Lewyevih tjelešaca u degeneriranim dopaminergičnim neuronima među glavnim karakteristikama PB, ovaj nalaz možemo naći i u drugim neurodegenerativnim bolestima (kao što je demencija Lewyevih tjelešaca i multipla sistemna atrofija), što ga čini nespecifičnim (7). Skupinu neurodegenerativnih bolesti u kojima nalazimo Lewyeva tjelešca nazivamo spektrom  $\alpha$ -sinuklein vezanih bolesti, a on se sastoji od patofiziološki heterogenih bolesti koje se umnogome klinički preklapaju. Ovaj spektar pokrivaju bolesti od asimptomatske bolesti Lewyevih tjelešaca, PB bez znakova demencije, PB sa demencijom, demencijom Lewyjevih tjelešaca te, u najgorem slučaju, Alzheimerovu bolest udruženu s demencijom Lewyjevih tjelešaca (8).

### 1.1.4. Klinička slika

Temelj motorne simptomatologije PB predstavljaju akinetički tremor, bradikinezija, rigidnost mišića te posturalna nestabilnost. Akinetički tremor pojava je tremora u mirovanju, sa frekvencijom od 4 – 6 Hz koja se pojačava prilikom emocionalnog stresa, a smanjuje pri pokretu. Prisutan je u 80% bolesnika sa PB. Karakterističan je tremor brojanja novca sa izmjenjujućim pokretima palca i kažiprsta. U početku, akinetički tremor je najčešće asimetričan i lokaliziran poglavito na rukama i nogama, no, s napretkom bolesti pokazuje tendenciju generaliziranja. Povišenje tonusa po tipu rigora očituje se prilikom izvođenja pasivnih pokreta, a u bolesnika sa PB se često opisuje kao pokret prelaska preko zupčanika. Bradikinezija označava usporenje pokreta što je često udruženo sa oskudnom ili nepostojanom mimikom. Često nalazimo i smanjen volumen glasa (hipofonija), kao i poremećenu kontrolu fine motorike što se očituje prilikom pisanja (mikrografija). Od ostalih motornih simptoma nalazimo festinaciju, koja označava tendenciju sve bržeg hoda sve sitnijim koracima, kao i blokiranje kretnji koje nastupa prilikom započinjanja pokreta ili samom izvođenju pokreta. Posturalna nestabilnost najčešće je kasni simptom koji se može javiti i nakon 10 godina trajanja bolesti, a udružena sa festinacijom i blokiranjem pokreta čest je uzrok padova bolesnika. Rjeđi simptomi uključuju trzanje zatvorenih vjeđa (blefaroklonus) i nevoljno zatvaranje očiju (blefarospazam) (9).

Poremećaji kognitivnih domena uključuju poremećaje složene pažnje, izvršnih funkcija, učenja i pamćenja, jezika, perceptualno-motoričkih sposobnosti i socijalne kognicije. U PB često su prisutni i ostali psihijatrijski poremećaji koji uključuju apatiju, depresivno ponašanje, anksioznost, halucinacije, sumanutosti, promjene ličnosti, poremećaj ponašanja u spavanju s brzim pokretima očiju i prekomjernu pospanost. Bitno je obilježje neurokognitivnih poremećaja uzrokovanih PB nastup nakon početka PB. Poremećaje kognitivne funkcije u PB čine: subjektivni neurokognitivni poremećaj, blagi neurokognitivni poremećaj te veliki neurokognitivni poremećaj, u kojem je značajno ugroženo svakodnevno funkcioniranje. Faktori rizika za razvoj kognitivnih simptoma uključuju dob, muški spol, manji stupanj obrazovanja, metabolički sindrom, prisutnost akinetičkog tremora i rigidnosti, kao i prisutnost ostalih psihijatrijskih poremećaja. Kognitivna oštećenja u PB najvjerojatnije nisu uzrokovana lezijama u nigrostrijatalnom sustavu i bazalnim ganglijima, već depozitima Lewyevih tjelešaca u stanicama neokorteksa i limbičkog sustava. Pacijenti sa subjektivnim neurokognitivnim poremećajem često sami primjećuju suptilni pad u kognitivnim funkcijama, koje se očituju usporenošću misli, sporijim prisjećanjem i odgođenim donošenjem odluka, iako su završne odluke točne. Subjektivni pad kognitivnih funkcija najvjerojatnije predstavlja prijelaz između kognitivnog pada uzrokovano starošću i blagog kognitivnog oštećenja uzrokovano PB. Blago kognitivno oštećenje nalazimo u čak do 27% pacijenata, a ono predstavlja značajan čimbenik rizika za razvoj demencije PB. Blago kognitivno oštećenje uključuje i subjektivne i objektivne nedostatke u kognitivnim parametrima. Veliki neurokognitivni poremećaj uzrokovan PB najteži je oblik kognitivnog oštećenja koji se može manifestirati kao demencija PB. Dijagnoza velikog neurokognitivnog poremećaja podrazumijeva značajno smanjenu kogniciju u odnosu na raniju razinu izvedbe u jednoj ili više kognitivnih domena (kompleksna pažnja, izvršna funkcija, učenje i pamćenje, jezik, perceptivno-motorička i socijalna kognicija). Nadalje, ovi kognitivni deficiti ometaju sposobnost samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti, odnosno, u najmanju je ruku potrebna pomoć pri obavljanju instrumentalnih, svakodnevnih aktivnosti poput uzimanja lijekova. U nekih bolesnika nastaje intelektualna deterioracija koja vodi do potpune demencije (9,10,11).

### **1.1.5. Cerebralna hipoperfuzija i kognitivne promjene**

Vaskularno kognitivno oštećenje kao zaseban entitet podrazumijeva spektar kliničkih promjena od subjektivnog pada kognitivnih funkcija do potpune vaskularne demencije, a

kronična cerebralna hipoperfuzija uzrokovana aterosklerozom i cerebralnom amiloidnom angiopatijom jedni su od vodećih uzroka. Patofiziološki, smanjen protok krvi u cerebralnim arterijama dovodi do ishemijskih, hemoragičnih i hipoperfuzivnih stanja koja pogoduju nastanku strukturalnih oštećenja mozga, uključujući infarkte, lakune, mikrokrvarenja, oštećenja bijele tvari i parenhimalne lezije. Rizični faktori kao što su starija životna dob, muški spol, pušenje, niži stupanj obrazovanja, sjedilački način života te sistemne bolesti kao što su ateroskleroza, ishemijska bolest srca, hipertenzija i dijabetes mellitus uvelike doprinose cerebralnoj hipoperfuziji i pogoršanju kognitivne patologije. Neki autori navode da cerebralna hipoperfuzija može amplificirati kognitivnu patologiju u pacijenata sa neurodegenerativnim bolestima, ponajprije u pacijenata sa Alzheimerovom bolesti (14,15). Patološki nalaz cerebralne hemodinamike nalazi se i u pacijenata sa vaskularnim parkinsonizom (VP). VP oblik je sekundarnog parkinsonizma, etiopatofiziološki različitog od idiopatske PB (IPB), u kojem do karakterističnih motornih i kognitivnih simptoma, uključujući i vaskularnu demenciju, dolazi uslijed strukturalnih, vaskularnih oštećenja bazalnih ganglija, frontalnog režnja i supkortikalne bijele tvari. Neka istraživanja navode da se patološki nalaz intrakranijalne cerebralne cirkulacije nalazi u čak u 89,47% pacijenata sa VP, kao i da se kognitivni deficiti nalaze u 72,23% pacijenata sa VP-om, u usporedbi sa 39,29% pacijenata sa IPB-om. Ovi postoci upućuju da bi vaskularna etiologija VP-a mogla biti jedan od ključnih mehanizama nastanka i razvoja kognitivnog propadanja (26).

### **1.1.6. Dijagnoza**

Dijagnoza PB je tipično klinička te se u slučaju jasne anamneze, postojanja klasičnih motornih simptoma i nedostatka atipičnih simptoma lako postavlja. Međutim, dijagnoza katkada može biti i izazovna. Neka istraživanja sugeriraju da se stopa pogrešne dijagnoze u rutinskim kliničkim uvjetima kreće između 15 i 24%. Neke od češćih pogrešnih dijagnoza uključuju esencijalni tremor, i neke vrste sekundarnog parkinsonizma kao što je parkinsonizam uzrokovan lijekovima, vaskularni parkinsonizam i metabolički parkinsonizam.

Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze PB temelje se prema smjernicama International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) koje predstavljaju revidiranu verziju Queens Square Brain Bank (QSBB) seta kriterija koji se najviše koristio proteklih desetljeća. Prema MDS kriterijima za dijagnozu PB nužna je prisutnost bradikinezije te najmanje jednog od kardinalnih motornih simptoma, odnosno povišenje tonusa po tipu rigora, prisutnost

asimetričnog akinetičkog tremora i/ili posturalne nestabilnosti. Uz navedeno, dijagnoza se nadalje temelji i na prisutnosti suportivnih simptoma, kao i kriterija koji govore protiv dijagnoze. Za razliku od QSBB seta kriterija, MDS smjernice nadopunjuju listu sa ne nužno isključujućim kliničkim entitetima, ali koji bi trebali upućivati na postojanje alternativne dijagnoze. Suportivni simptomi uključuju: unilateralan početak, progresivni klinički tijek, dobar odgovor na levodopu, pojava nevoljnih pokreta induciranih levodopom, odgovor na levodopu dulji od 10 godina, trajanje bolesti dulje od 10 godina. Neki od kriterija koji govore protiv dijagnoze uključuju: podatak o moždanim udarima, podatak o višekratnoj traumi glave, encefalitis, uzimanje neuroleptika, rani razvoj demencije, nalaz hidrocefalusa na CT-u (9, 12).

Iako klasični radiološki postupci prikaza mozga poput kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije mozga (MR) ne pokazuju znatne promjene, MR bi svejedno trebao biti dio rutinske dijagnostičke obrade budući da može razlikovati PB od sekundarnih ili atipičnih parkinsonizama. Pozitronska emisijska tomografija (PET) fluorodopom osjetljiva je slikovna metoda kojom možemo prikazati funkciju čitavog dopaminergičkog sustava te čak i u presimptomatskim fazama bolesti prikazati manjak dopaminergične aktivnosti u bazalnim ganglijima, međutim, zbog svoje cijene i oskudne dostupnosti nije našla svoju ulogu u rutinskoj dijagnostičkoj obradi PB. Unatoč ovome, samo je jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (prema engl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) s radionuklidom (joflupan-123) pronašla svoju ulogu u rutinskoj obradi PB ponajviše zbog umjerene cijene i dostupnosti. Joflupan-123 se veže za presinaptički dopaminski transporter te se stoga ova pretraga još naziva i DaT-scanom. DaT-scan može prikazati disfunkciju nigrostrijatalnih dopaminergičkih terminala te uspješno razlikuje parkinsonizme uzrokovane nigrostrijatalnom neurodegeneracijom od poremećaja sličnih simptoma, ali različite etiologije, poput esencijalnog tremora, psihogenog ili vaskularnog parkinsonizma (9, 12).

Neurokognitivni poremećaji koji su uzrokovani PB moraju zadovoljiti sljedeće kriterije: zadovoljeni su kriteriji za veliki ili blagi neurokognitivni poremećaj, ova smetnja se pojavljuje u okruženju ustanovljene PB, podmukli početak i postupna progresija oštećenja, neurokognitivni poremećaj ne može se pripisati ni jednom drugom stanju. Od dijagnostičkih alata, neuropsihološka testiranja s fokusom na testove koji se ne oslanjaju na motorne funkcije od ključne su važnosti pri dijagnozi neurokognitivnih poremećaja u PB, a neki od tih testova su Mini mental test (MMSE) i Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCa) test. Nadalje, DaT-scan je koristan u razlikovanju demencije povezanih s Lewyevim tjelešcima

(Parkinsonova i demencija Lewyevih tjelešaca) od demencija koje su nevezane sa Lewyevim tjelešcima (Alzheimerova demencija) (10, 12).

### **1.1.7. Liječenje**

PB je neizlječiva i terapija se temelji na olakšavanju simptoma, odnosno kontrolu motoričkih smetnji i poboljšanje cjelokupne kvalitete života. Cilj farmakološke terapije jest održavanje povoljne ravnoteže dopamina i acetilkolina u nigrostrijatalnoj osovini. Lijekovi koji se koriste u PB su: levodopa, agonisti dopamina, selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B (MAO-B), inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT), amantadin, antikolinergici, benzodiazepini i atipični neuroleptici. Također koriste se i dubinska moždana stimulacija (prema engl. *deep brain stimulation, DBS*) te fizikalna terapija (9,13).

**2. HIPOTEZA**

Osobe s Parkinsonovom bolesti koje imaju kognitivne promjene imaju smanjen cerebralni protok krvi u usporedbi s osobama s Parkinsonovom bolesti koje nemaju kognitivne promjene.



### 3. CILJ

Ciljevi ovog su istraživanja su:

- ispitati postoji li razlika u cerebralnom protoku u osoba koje boluju od Parkinsonove bolesti, a koji imaju kognitivne promjene u odnosu na one koji ih nemaju.
- ispitati utječu li dob i spol na cerebralni protok u pacijenata sa Parkinsonovom bolesti
- ispitati utječe li cerebralni protok na motoričko oštećenje u pacijenata sa Parkinsonovom bolesti

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je koncipirano kao opisno presječno (25).

### 4.2. Ispitanici

U istraživanju sudjelovalo je 27 ispitanika sa dijagnozom PB potvrđene klinički i funkcijski snimanjem pomoću DaTSCAN-a. Svakom ispitaniku je telefonskim putem dodijeljen termin pregleda, a istraživanje se provodilo na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 6. lipnja do 11. srpnja 2024. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek i Klinike za Neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

### 4.3. Metode

#### 4.3.1. Demografski podaci

Osnovni demografski podaci koji uključuju spol i dob uzeti su prilikom pregleda u dogovorenom terminu.

#### 4.3.2. Kognitivni testovi

Za procjenu kognitivnog oštećenja korišteni su MoCA i MMSE testovi.

Montrealska ljestvica kognitivne procjene (prema engl. *Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) uvedena je 2000. godine i od tada se koristi i u kliničkoj praksi. Prema izdavaču, osjetljivost ovog testa u prepoznavanju blagog kognitivnog poremećaja je 90%.

MoCA test podijeljen je 7 potkategorija kognitivnih sposobnosti:

1. vidnoprostorne/izvršne funkcije
2. imenovanje
3. pažnja
4. jezik

5. apstraktno mišljenje
6. odgođeno prisjećanje
7. orijentacija

Maksimalan broj bodova u MoCA testu je 30, a ako ispitanik ima manje od 12 godina školovanja dodjeljuje mu se 1 dodatan bod. Rezultat veći od 26 znači da nema kognitivnih promjena, rezultat od 18 do 25 bodova označava blago kognitivno oštećenje, rezultat od 10 do 17 označava srednje kognitivno oštećenje dok rezultat manji od 10 označava potpuno kognitivno oštećenje (16). Ispitanici su na temelju ukupnog rezultata na MoCA testu podijeljeni u dvije skupine: ispitanici koji imaju kognitivne promjene i ispitanici koji nemaju kognitivne promjene (prilog 4.2).

MMSE (prema engl. *Mini-mental state examination*) uveden je 1975. godine i od tada se koristi u kliničkoj praksi.

MMSE test podijeljen je u 8 potkategorija kognitivnih sposobnosti:

1. Registracija
2. Orijentacija u vremenu
3. Orijentacija u prostoru
4. Dosjećanje
5. Pažnja i računanje
6. Imenovanje
7. Ponavljanje
8. Izvršavanje kompleksnih naredbi

MMSE test ima ukupno 30 bodova, rezultat veći od 24 znači da nema kognitivnih promjena, rezultat od 18 do 23 boda označava blago kognitivno oštećenje, rezultat od 10 do 13 označava srednje kognitivno oštećenje dok rezultat manji od 10 označava potpuno kognitivno oštećenje (16). Ispitanici su na temelju ukupnog rezultata na MMSE testu podijeljeni u dvije skupine: ispitanici koji imaju kognitivne promjene i ispitanici koji nemaju kognitivne promjene (prilog 4.1).

### 4.3.3. UPDRS III ljestvica

UPDRS III ljestvica mjeri motoričke sposobnosti pacijenata sa PB te je podijeljena u 14 kategorija:

1. govor,
2. mimika
3. tremor u mirovanju
4. akcijski ili posturalni tremor
5. rigidnost
6. kuckanje prstima
7. pokreti ruke
8. brzi alterirajući pokreti ruku,
9. spretnost nogu
10. ustajanje sa stolice
11. stav
12. hod
13. stabilnost stava
14. tjelesna bradikinezija

Svaka se kategorija UPDRS III ljestvice boduje od 0 do 4 boda, gdje 0 bodova označava uredan nalaz, a 4 boda teški motorički deficit. Maksimalni broj bodova je 56 (23), (prilog 4.3).

### 4.3.4. Transkranijski dopler

Transkranijski dopler (prema engl. *transcranial doppler*, *TCD*) ultrazvučni je pregled protoka u intrakranijskim krvnim žilama. Ultrazvučnim frekvencijama ova pretraga može izmjeriti brzinu, intenzitet protoka i cirkulatornog otpora krvi u krvnoj žili od interesa. U svakodnevnoj kliničkoj praksi TCD se koristi u dijagnozi i praćenju stanja kao što su moždani udari, ishemijske, aneurizme, arteriovenske malformacije i demencije. TCD uređaj koristi se tako da se ultrazvučna sonda frekvencije 2 MHz prisloni na obje temporalne kosti, te se na zaslonu uređaja očitavaju vrijednosti protoka u intrakranijskim krvnim žilama, a koje se potom uspoređuju sa standardiziranim vrijednostima. U svrhu ovog istraživanja promatrane su velike arterije Willisovog kruga: oba karotidna sifona, obje *a. cerebri posterior*, obje *a. cerebri mediae* i obje *a. cerebri anterior* (24).

#### 4.3.5. Statističke metode

Kategorijski podaci prikazat će se u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci s normalnom distribucijom prikazat će se aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a ukoliko uvjet normalnosti distribucije ne bude zadovoljen – medijanom, interkvartilnim rasponom te minimumom i maksimumom. Normalnost distribucije ispitat će se Shapiro-Wilk testom. Razlike kategorijskih varijabli ispitat će se  $\chi^2$  testom ili testom proporcija, a razlike između dvije numeričke varijable s normalnom distribucijom Studentovim t-testom. Ukoliko uvjet normalnosti distribucije ne bude zadovoljen, razlike će biti ispitane Mann Whitney U testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $\alpha=0,05$ . Za statističku obradu podataka koristit će se program RStudio (inačica 1.4.1717, RStudio PBC, Boston, MA, SAD)

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanju sudjelovalo je 27 ispitanika oboljelih od PB od kojih je 13 (48,15%) žena i 14 (51,85%) muškaraca. Prosječna dob ispitanika je 71,59 godina sa standardnom devijacijom od 5,89. Najmlađi ispitanik imao je 57, a najstariji 83 godine.

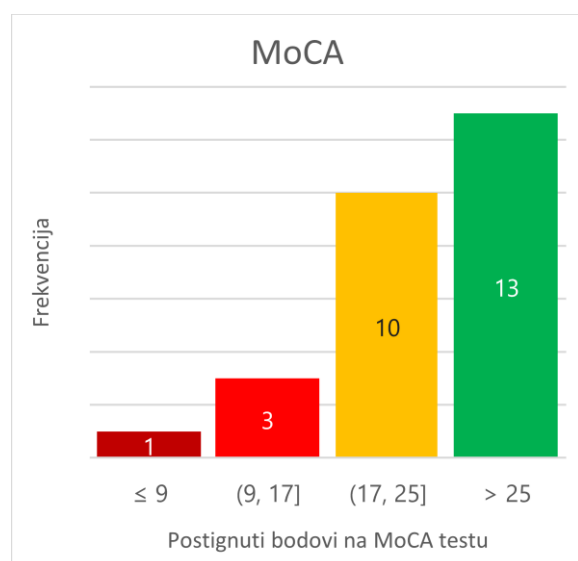
### 5.2. Kognitivni testovi

#### 5.2.1. MoCA

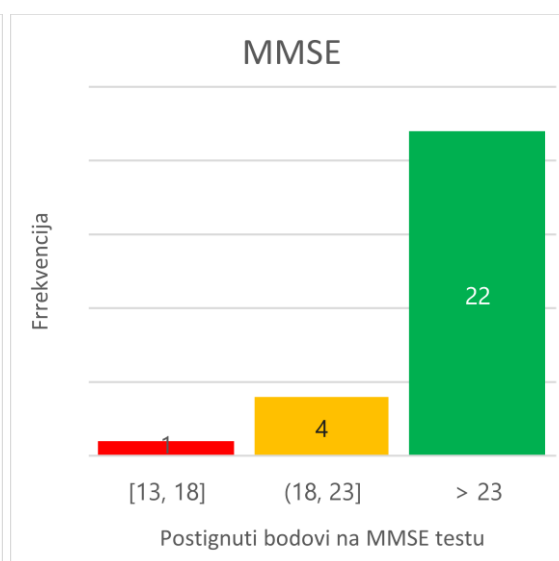
Od 27 ispitanika, 14 (51,85%) ih je postiglo manje od 26 bodova. Medijan postignutih bodova na testu iznosi 25, a interkvartilni raspon iznosi 8. Minimum ostvarenih bodova iznosi 8, a maksimum ostvarenih bodova iznosi 29 (Slika 5.1.).

#### 5.2.2. MMSE test

Od 27 ispitanika, 8 (29,63%) ih je postiglo manje od 25 bodova. Medijan postignutih bodova na testu iznosi 27, a interkvartilni raspon iznosi 6. Minimum ostvarenih bodova iznosi 13, a maksimum ostvarenih bodova iznosi 30 (Slika 5.2.).



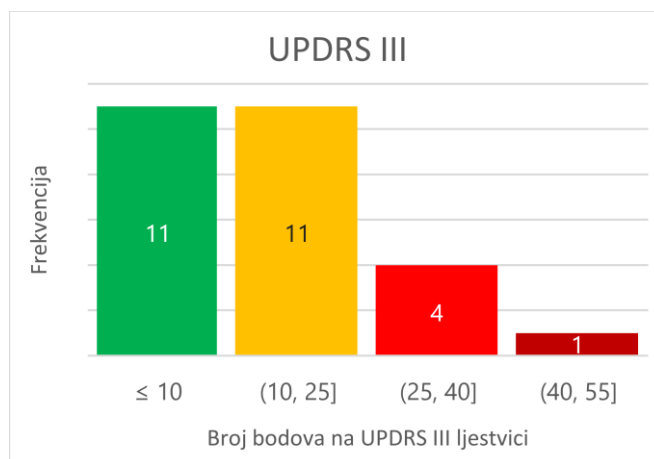
Slika 5.1 Broj postignutih bodova na MoCA testu



Slika 5.2 Broj postignutih bodova na MMSE testu

### 5.3. UPDRS III

Medijan postignutih bodova na UPDRS III ljestvici iznosi 16, interkvartilnog raspona jednakog 20. Maksimum ostvarenih bodova je 48, a minimum ostvarenih bodova iznosi 2 (Slika 5.3).

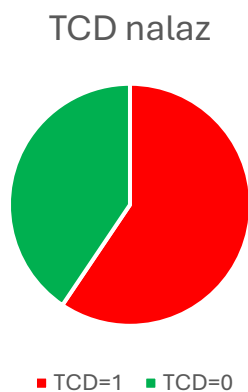


Slika 5.3 Broj postignutih bodova na UPDRS III ljestvici

### 5.4. TCD

Od 27 ispitanika, 16 (59,26%) ih je pokazalo snižene središnje brzine strujanja krvi u arterijama Willisovog kruga. Takav nalaz se smatra patološkim i označuje se sa TCD = 1.

11 (40,74%) ispitanika pokazalo je uredne središnje brzine strujanja krvi u arterijama Willisovog kruga i takav se nalaz označuje sa TCD = 0 (Slika 5.4).



Slika 5.4 Omjer rezultata TCD nalaza među ispitanicima

### 5.4.1. Odnos TCD nalaza i MoCA testa

Nije pronađena značajna razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema postojanju kognitivnog deficita izmjerenog MoCA testom. Također, nije pronađena značajna razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema postojanju kognitivnog deficita unutar bilo koje od 7 potkategorija MoCA testa (Tablica 5.1).

Tablica 5.1 Razlike u prisutnosti patološkog TCD-a prema rezultatima MoCA testu i njegovim potkategorijama

|                                | Medijan (interkvartilni raspon) |                | p*     |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------|--------|
|                                | prema TCD-u (%)                 |                |        |
|                                | Normalan                        | Patološki      |        |
| Pad na MoCA [n(%)]             | 6 (54,55)                       | 8 (50,00)      | 0,82 † |
| Vidnoprstorne/izvršne funkcije | 80,00 (40,00)                   | 80,00 (35,00)  | 0,80   |
| Imenovanje                     | 100,00 (33,33)                  | 66,67 (33,33)  | 0,10   |
| Pažnja                         | 100,00 (17,00)                  | 92,00 (33,33)  | 0,13   |
| Jezik                          | 66,67 (66,67)                   | 66,67 (58,00)  | 0,46   |
| Apstraktno mišljenje           | 100,00 (50,00)                  | 100,00 (50,00) | 0,45   |
| Odgodeno prisjećanje           | 40,00 (80,00)                   | 70,00 (90,00)  | 0,57   |
| Orijentacija                   | 100,00 (0,00)                   | 100,00 (13,00) | 0,15   |

\*Mann Whitney U test

† $\chi^2$  test

### 5.4.2. Odnos TCD nalaza i MMSE testa

Nije pronađena značajna razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema postojanju kognitivnog deficita izmjerenog MMSE testom. Također, nije pronađena razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema postojanju kognitivnog deficita bilo koje od 8 potkategorija MMSE testa. (Tablica 5.2).



Tablica 5.2 Razlike u prisutnosti patološkog TCD-a prema rezultatima MMSE testu i njegovim potkategorijama

|                         | Medijan (interkvartilni raspon) |                | p*    |
|-------------------------|---------------------------------|----------------|-------|
|                         | prema TCD-u (%)                 |                |       |
|                         | Normalan                        | Patološki      |       |
| Pad na MMSE [n(%)]      | 8 (42,11)                       | 5 (62,50)      | 0,82† |
| Registracija            | 100,00 (0,00)                   | 100,00 (25,00) | 0,08  |
| Orijentacija u vremenu  | 100,00 (0,00)                   | 100,00 (15,00) | 0,15  |
| Orijentacija u prostoru | 100,00 (0,00)                   | 100,00 (0,00)  | 0,63  |
| Dosjećanje              | 33,00 (100,00)                  | 33,00 (100,00) | 0,54  |
| Pažnja i računanje      | 100,00 (40,00)                  | 100,00 (0,00)  | 0,78  |
| Imenovanje              | 100,00 (0,00)                   | 100,00 (0,00)  | 1,00  |
| Ponavljjanje            | 100,00 (100,00)                 | 100,00 (0,00)  | 0,85  |
| Kompleksne naredbe      | 100,00 (17,00)                  | 100,00 (17,00) | 0,35  |

\*Mann Whitney U test

† $\chi^2$  test

#### 5.4.3. Odnos TCD nalaza i UPDRS III ljestvice

Nije pronađena značajna razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema motoričkom oštećenju izmjerenog UPDRS III ljestvicom (Mann Whitney U test,  $p = 0,50$ ), (Tablica 5.3).

#### 5.4.4. Odnos TCD nalaza i demografskih podataka

Nije pronađena značajna razlika u prisutnosti patološkog TCD nalaza prema spolu ( $\chi^2$  test,  $p = 0,18$ ) dok je pronađena češća pojavnost patološkog TCD nalaza u ispitanika starije životne dobi (Studentov t-test,  $p = 0,01$ ), (Tablica 5.3).

Tablica 5.3 Odnos patološkog TCD nalaza i ostalih varijabli

|                         | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema TCD-u |            | p*    |
|-------------------------|--|------------|-------|
|                         | Normalan                                       | Patološki  |       |
| Muški spol [n(%)]       | 4 (28,27)                                      | 10 (71,43) | 0,18  |
| Ženski spol [n(%)]      | 7 (53,85)                                      | 6 (46,15)  |       |
| UPDRS III (broj bodova) | 22 (22)  | 14 (17,75) | 0,50† |
| Dob (godine)            | 68 (8)   | 75 (4,75)  | 0,01‡ |

\* $\chi^2$  test

†Mann Whitney U test

‡Studentov t-test

## 6. RASPRAVA

Kognitivne promjene razmjerno su čest i nerijetko težak simptom PB, sa nezanemarivim utjecajem na svakodnevni život pacijenta. Iako se često viđa u kliničkoj praksi, etiologija i mehanizam nastanka kognitivnog oštećenja u PB ostaju nerazjašnjeni.

Od ukupnog broja ispitanika, 52% ih je pokazalo neki oblik kognitivnog deficita na MoCA testu. Slične rezultate postigla su i druga istraživanja: 41% (27) i 60% (28). Nadalje, kognitivni deficiti izmjereni MMSE testom prisutni su u 30% ispitanika, što je također skladu sa ostalim istraživanjima: 39% (26) i 30% (28).

Teorije o nastanku kognitivne simptomatologije u PB su brojne. Dok neki autori predlažu da bi nakupljanje amiloida u stanicama neokorteksa mogao biti jedan od patofizioloških mehanizama nastanka kognitivnih promjena (17), drugi smatraju da bi fronto-strijatalna disfunkcija i smanjen subkortikalni volumen mogli nastati zbog dopaminske deficijencije u PB (18). U ovom smo radu imali cilj ispitati povezanost kognitivnih sa promjenama u cerebrovaskularnoj hemodinamici.

Iako znanstvena literatura oskudijeva na temu utjecaja cerebrovaskularne hemodinamike na kognitivne promjene u PB, znanstvenici pretpostavljaju značajan utjecaj slabih protoka krvi u hemisferu mozga kod unilateralne stenoze internalne karotidne arterije na postojanje kognitivnog oštećenja u pacijenata sa PB (19). U drugoj, longitudinalnoj studiji, znanstvenici su uspoređivali kognitivne performanse pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti na MMSE testu kroz dvije godine, kao i brzine cerebrovaskularnog protoka pomoću transkranijalnog doplera. Zaključili su da su promjene u cerebrovaskularnoj hemodinamici blisko vezane uz pad u kognitivnim funkcijama pacijenata s Alzheimerovom bolesti (20).

Za razliku od navedenih istraživanja, u ovom istraživanju nije dokazan utjecaj slabih cerebralnih protoka na postojanje kognitivnih oštećenja u PB. Štoviše, jednak je broj ispitanika sa kognitivnim poremećajem i broj ispitanika bez kognitivnih poremećaja izmjerenog MoCA testom koji u isto vrijeme pokazuju patološki nalaz TCD-a. Nadalje, nismo dokazali statistički značajan utjecaj smanjenog protoka na postotak riješenosti na bilo kojoj kognitivnoj potkategoriji unutar MoCA i MMSE testa. Ovi rezultati nisu u skladu sa sličnim istraživanjem provedenom u Kini u kojem je sudjelovalo 270 pacijenata oboljelih od PB koje je pokazalo da pacijenti sa PB i kognitivnim oštećenjem imaju značajno snižene dijastoličke brzine protoka i povišene razine otpora krvi u srednjoj moždanoj arteriji od pacijenata sa PB bez kognitivnih oštećenja. Također, navedeno istraživanje pokazalo je i značajnu negativnu korelaciju između

otpora krvi u srednjoj moždanoj arteriji i riješenosti zadatka radnog pamćenja na MoCA testu ( $p = 0,003$ ). Ovakvi rezultati mogli bi ukazati na potencijalnu korist TCD-a u otkrivanju kognitivnog oštećenja u ranim fazama PB (30).

S druge strane, nije dokazana statistički značajan utjecaj smanjenog cerebralnog protoka na težinu motornih simptoma u PB izmjerenih UPDRS III testom, iako postoje istraživanja koja su drugim slikovnim metodama pokazala smanjenu prokrvljenost nekih motoričkih centara mozga u pacijenata sa lošijim nalazom UPDRS III testa (29).

Što se tiče demografskih podataka, nismo primijetili utjecaj spola na cerebralnu hemodinamiku, iako neka istraživanja pokazuju da muškarci u prosjeku imaju sporije protoke (21). Međutim, utvrđena je češća pojavnost slabijih protoka cerebralne hemodinamike u ispitanika starije dobi, što je u skladu sa aktualnim istraživanjima (22, 26).

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se proizvesti sljedeći zaključci:

1. Nema razlike između cerebralnog protoka krvi u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti koje imaju kognitivne promjene i osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti koje nemaju kognitivne promjene
2. Usporen cerebralni protok nema značajnijeg utjecaja na motorne simptome pacijenta sa Parkinsonovom bolesti
3. Spol nema značajnijeg utjecaja na brzinu cerebralnog protoka u pacijenata sa Parkinsonovom bolesti, dok u osoba starije životne dobi učestalije nalazimo usporen cerebralni protok

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati postoji li razlika u cerebralnom protoku u osoba koje boluju od Parkinsonove bolesti (PB), a koji imaju kognitivne promjene u odnosu na one koji ih nemaju. Ispitati utjecaj cerebralnog protoka na motornu simptomatologiju u pacijenata sa PB. Ispitati utjecaj spola i životne dobi na cerebralni protok.

**Nacrt studije:** opisna presječna studija

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 27 ispitanika koji boluju od PB. Od metoda korišteni su MoCA test, MMSE test, UPDRS III ljestvica i transkranijски dopler.

**Rezultati:** Nema značajnog utjecaja usporenog cerebralnog protoka na prisustvo kognitivnog oštećenja (MMSE -  $\chi^2$  test,  $p = 0,82$ , MoCA -  $\chi^2$  test,  $p = 0,82$ ). Nema značajnog utjecaja usporenog cerebralnog protoka na težinu motornih simptoma (Mann Whitney U test,  $p = 0,5$ ). Nema značajnog utjecaja spola na cerebralni protok ( $\chi^2$  test,  $p = 0,18$ ). Postoji značajni utjecaj starije životne dobi na brzinu cerebralnog protoka (Studentov t-test,  $p = 0,01$ ).

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da nema razlike između cerebralnog protoka krvi u osoba oboljelih od PB koje imaju kognitivne promjene i osoba oboljelih od PB koje nemaju kognitivne promjene. Također, utvrđeno je da usporen cerebralni protok nema značajnijeg utjecaja na motorne simptome pacijenta sa PB kao i da spol nema značajnijeg utjecaja na brzinu cerebralnog protoka u pacijenata sa PB, dok u osoba starije životne dobi učestalije nalazimo usporen cerebralni protok.

**Ključne riječi:** Parkinsonova, bolest, kognitivne, promjene, cerebralna, hemodinamika

## 9. SUMMARY

Cerebral perfusion in individuals with Parkinson's disease and its association with cognitive changes

**Objective:** To examine whether there is a difference in cerebral blood flow in individuals with Parkinson's disease (PD) who have cognitive changes compared to those who do not. To investigate the impact of cerebral blood flow on motor symptoms in PD patients. To examine the influence of gender and age on cerebral blood flow.

**Study Design:** Descriptive cross-sectional study

**Participants and Methods:** The study included 27 participants with PD. The methods used included the MoCA test, MMSE test, UPDRS III scale, and transcranial Doppler.

**Results:** There is no significant impact of reduced cerebral blood flow on the presence of cognitive impairment (MMSE -  $\chi^2$  test,  $p = 0,82$ , MoCA -  $\chi^2$  test,  $p = 0,82$ ). There is no significant impact of reduced cerebral blood flow on the severity of motor symptoms (Mann-Whitney U test,  $p = 0,5$ ). There is no significant impact of gender on cerebral blood flow ( $\chi^2$  test,  $p = 0,18$ ). There is a significant impact of older age on cerebral blood flow velocity (Student's t-test,  $p = 0,01$ ).

**Conclusion:** The study showed no difference in cerebral blood flow between individuals with PD who have cognitive changes and those who do not. Additionally, it was found that reduced cerebral blood flow does not significantly impact motor symptoms in PD patients, nor does gender significantly affect cerebral blood flow velocity in PD patients. However, reduced cerebral blood flow is more commonly observed in older individuals.

**Keywords:** Parkinson's, disease, cognitive, changes, cerebral, hemodynamics

**10. LITERATURA**

1. Béné R, Antić S, Budišić M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V i sur. Parkinson's disease. *Acta clinica Croatica*. 2009;48(3):377-379.
2. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011 Sep 1;1(1).
3. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020 Feb;36(1):1–12.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. Brundin P, Langston JW, Bloem BR, editors. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018 Dec 18;8(s1):S3–8.
5. Goldman SM, Marek K, Ottman R, Meng C, Comyns K, Chan P, et al. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Annals of Neurology*. 2019 Mar 11;85(4):600–5.
6. Balabandian M, Noori M, Lak B, Karimizadeh Z, Nabizadeh F. Traumatic brain injury and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2023 Feb 13;
7. Flemming KD, Mayo Clinic. Mayo Clinic neurology board review. New York, Ny: Oxford University Press; 2021.
8. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Medicine*; 2018 Mar 6;16(1).
9. Brinar VE i sur., *Neurologija za medicinare*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, Dc: American Psychiatric Association; 2022.
11. Yildiz Degirmenci, Efthalia Angelopoulou, Vasiliki Epameinondas Georgakopoulou, Bougea A. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina-lithuania*;2023 Oct 1;59(10):1756–6.
12. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2021 May 1;20(5):385–97.
13. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018.



14. Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and Probable Etiology of Cerebral Small Vessel Disease in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2023 Jul 11;18(1).
15. Rajeev V, Chai YL, Poh L, Selvaraji S, Fann DY, Jo DG, De Silva TM, Drummond GR, Sobey CG, Arumugam TV, Chen CP, Lai MKP. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023 Jun 12;11(1):93.
16. Chun CT, Seward K, Patterson A, Melton A, MacDonald-Wicks L. Evaluation of Available Cognitive Tools Used to Measure Mild Cognitive Decline: A Scoping Review. *Nutrients*. 2021 Nov 8;13(11):3974.
17. Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, Klunk WE, Mathis CA, Elmaleh DR, Shoup T, Fischman AJ, Hyman BT, Growdon JH, Johnson KA. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008 Sep 16;71(12):903-10.
18. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Dec;35(12):2257-64.
19. Marshall RS, Pavol MA, Cheung YK, Asllani I, Lazar RM. Cognitive Impairment Correlates Linearly with Mean Flow Velocity by Transcranial Doppler below a Definable Threshold. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020;10(1):21-27.
20. Lim EY, Yang DW, Cho AH, Shim YS. Cerebrovascular Hemodynamics on Transcranial Doppler Ultrasonography and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(2):651-657.
21. Alisch JSR, Khattar N, Kim RW, Cortina LE, Rejimon AC, Qian W, Ferrucci L, Resnick SM, Spencer RG, Bouhrara M. Sex and age-related differences in cerebral blood flow investigated using pseudo-continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 17;13(4):4911-4925.
22. Tomoto T, Lu M, Khan AM, Liu J, Pasha EP, Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow and cerebrovascular resistance across the adult lifespan: A multimodality approach. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 Jun;43(6):962-976.
23. Kremer NI, Smid A, Lange SF, Mateus Marçal I, Tamasi K, van Dijk JMC, et al. Supine MDS-UPDRS-III Assessment: An Explorative Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023 Apr 25 [cited 2024 Jul 23];12(9):3108.

24. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Seminars in neurology* [Internet]. 2012 Sep 1;32(4):411–20.
25. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
26. Štenc Bradvica IV, Butković Soldo SI, Vladetić MI, Kadojić DR. Poremećaj cerebralne hemodinamike u osoba s parkinsonizmom. *Med Glas*. 2009; 6(1): 89-96
27. Tomasović K. Kognitivna disfunkcija u bolesnika s Parkinsonovom bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2018
28. Puhanić J. Povezanost hiposmije i kognitivnih promjena u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2021
29. Pelizzari L, Laganà MM, Rossetto F, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity correlate with severity of motor symptoms in Parkinson's disease. *TAND*. 2019;12.
30. Ge YL, Gong SY, Wang PZ, Yan JH, Li W, Zhang JR i sur. Cognitive Performance is Associated with Altered Cerebral Hemodynamics Assessed by Transcranial Ultrasound in Parkinson's Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Jul 12;18:1421-1431

## 11. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci:

Ime i prezime: Mate Šakić

Mjesto i datum rođenja: Osijek, 3. svibnja 1999.

Adresa: Đuke Maričića – Munje 187, Ladimirevci, 31550 Valpovo, Republika Hrvatska

Telefon: +385 97 653 2790

Adresa e-pošte: [matesakic05@gmail.com](mailto:matesakic05@gmail.com)

### Obrazovanje:

Osnovna škola Ladimirevci, Ladimirevci, 2006. – 2014.

Srednja škola: III. gimnazija Osijek, Osijek, 2014. – 2018.

Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, 2018. – 2024.

**12. PRILOZI**

Prilog 4.1. MMSE test

Prilog 4.2. MoCA test

Prilog 4.3. UPDRS III bodovni sustav

Prilog 4.1 MMSE test

## MMSE 2

| Ime i prezime   | bodovi     |
|---|------------|
| <b>Registracija</b><br>Pažljivo slušajte, reći ću vam tri riječi. Kada stanem vi ih ponovite.<br><b>SIR      POUZDAN      NAKON</b><br>Sada pokušajte zapamtiti ove, riječi, a za nekoliko minuta tražit ću da ih ponovite.   | /3         |
| <b>Vremenska orijentacija</b><br><b>godina      godišnje doba      mjesec      dan u tjednu      datum</b>  | /5         |
| <b>Prostorna orijentacija</b><br><b>država      županija      grad/općina      zgrada kat      (broj sobe)</b>  | /5         |
| <b>Dosjećanje</b><br>Koje su bile tri riječi koje sam vas zamolio da zapamtite?<br><b>SIR      POUZDAN      NAKON</b>   | /3         |
| <b>Pažnja i računanje</b><br>Sada ću vas zamoliti da oduzmete 7 od 100. Nakon toga nastavite oduzimati 7 od svakog rezultata koji dobijete dok vam ne kažem da stanete.<br><br><b>100 – 7 =</b><br><br>Dajte po bod za svaki točan odgovor. Odgovor se smatra točnim ako je za 7 manji od prethodnog čak i kada je prethodni bio netočan. | /5         |
| <b>Imenovanje</b><br>Što je ovo (pokažite na nos)<br>Što je ovo (pokažite na sat)   | /2         |
| <b>Ponavljanje</b><br>Sada ću vas zamoliti da ponovite što kažem.<br><b>Danas je lijep, hladan dan, ali previše vjetrovit.</b>  | /1         |
| <b>Razumijevanje</b><br>Pažljivo me poslušajte. Zamolit ću vas da nešto učinite. Pogledajte ove slike i pokažite trokut, zatim pokažite kvadrat, te nakon toga pokažite krug.<br><br><b>trokut      kvadrat      krug</b>   | /3         |
| <b>Čitanje</b><br>Molim vas učinite ono što piše.<br><br><b>OTVORITE USTA</b>   | /1         |
| <b>Pisanje</b><br>Molim vas da napišete jednu rečenicu. Ako ispitanik ne reagira recite:<br>Napišite gdje živite.   | /1         |
| <b>Crtanje</b><br>Molim vas da precrtate ovaj oblik.  | /1         |
| <b>ZBROJ</b>  | <b>/30</b> |

## Prilog 4.2 MoCA test

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
**Montrealska ljestvica kognitivne procjene, verzija 7.2**

Ime i prezime :

Edukacija :

Spol :

Datum rođenja :

Datum :

| Vidnoprостorne / Izvršne   |  | Precrtajte lik:                                   |        | Nacrtajte SAT<br>(četiri sata i pet minuta) (3 boda)                           |        | Bodovi  |  |          |       |
|--|--|---|--------|--|--------|---------|--|----------|-------|
|  |  |   |        | <p>[ ] [ ] [ ]</p> <p><b>Oblik</b>      <b>Brojke</b>      <b>Kazaljke</b></p> |        | ___/5   |  |          |       |
| Imenovanje   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
|  |  |   |        |  |        | ___/3   |  |          |       |
| Pamćenje   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Pročitajte listu riječi, ispitanik ih treba ponoviti. Učinite test 2 puta, čak i ako je prvi pokušaj bio potpuno uspješan. Prisjećanje ispitajte nakon 5 minuta. |  | KAMION  | BANANA | VIOLINA  | STOL   | ZELENO  | Nema bodova                                |          |       |
| 1. pokušaj   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| 2. pokušaj   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Pažnja   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Čitati slijed brojeva brzinom 1 broj / s   |  | Ispitanik ih treba ponoviti po redu               |        | [ ] 3 2 9 6 5  |        | ___/2   |  |          |       |
|  |  | Ispitanik ih treba ponoviti obrnutim redoslijedom |        | [ ] 8 5 2  |        |         |  |          |       |
| Pročitajte popis slova. Neka ispitanik lagano lupne rukom svaki put kad čuje slovo A. Bez bodova za ≥ 2 pogreške   |  |   |        | [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB   |        | ___/1   |  |          |       |
| Serijsko oduzimanje 7 od: 90   |  | [ ] 83  | [ ] 76 | [ ] 69   | [ ] 62 | [ ] 55  | ___/3                                      |          |       |
| 4 ili 5 točnih oduzimanja: 3 boda; 2 ili 3 točna oduzimanja: 2 boda; 1 točno oduzimanje: 1 bod; 0 točnih oduzimanja: 0 bodova                                    |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Jezik  |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Ponovite: Ptica se može zaletiti u zatvoreni prozor kada je mračno i vjetrovito  |  | [ ]   |        |  |        | ___/2   |  |          |       |
| Brižna baka poslala je namirnice prije tjedan dana   |  | [ ]   |        |  |        |         |  |          |       |
| Fluentnost: Navedite što je moguće više riječi u jednoj minuti koje počinju slovom T   |  | [ ] _____ (N ≥ 11 riječi)                         |        |  |        | ___/1   |  |          |       |
| Abstraktno mišljenje   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Sličnost npr. mrkva - krumpir = povrće   |  | [ ]   |        | dijamant - rubin [ ] top - puška   |        | ___/2   |  |          |       |
| Odgodeno prisjećanje   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Prisjećanje riječi   |  | KAMION  | BANANA | VIOLINA  | STOL   | ZELENO  | Bodovi samo za prisjećanje bez podsjećanja |          |       |
| <b>BEZ PODSJEĆANJA</b>   |  | [ ]   | [ ]    | [ ]  | [ ]    | [ ]     |  |          |       |
| Podsjetnik kategorije  |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Dopunski   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Višestruki izbor   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| Orijentacija   |  |   |        |  |        |         |  |          |       |
| [ ] Datum  |  | [ ] Mjesec  |        | [ ] Godina   |        | [ ] Dan | [ ] Mjesto                                 | [ ] Grad | ___/6 |

Hrvatski prijevod i prilagodba: Dr. sc. M. Boban, Dr. sc. B. Malojčić  
 © Z.Nasreddine MD [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)

Normala: ≥ 26 / 30

UKUPNO: \_\_\_/30

Ispitivač: \_\_\_\_\_

Dodati 1 bod za ≤ 12 g. školovanja



### Prilog 4.3 UPDRS III bodovni sustav

### **1. Govor**

0 = normalan

1 = nešto oslabljeno izražavanje, dikcija i/ili sadržaj

2 = monoton, nejasno izgovaranje ali još uvijek razumljivo; srednje teško oštećeno

3 = značajno oštećen, teško razumljiv

4 = nerazumljiv

### **2. Mimika**

0 = normalna

1 = minimalna hipomimija, može biti normalno "Poker lice"

2 = blaža, ali definitivna abnormalna smanjenost facijalne mimike

3 = umjerena hipomimija; usne su razdvojene neko vrijeme

4 = lice poput maske sa teškim ili kompletnim gubitkom mimike; usne su razdvojene ¼ inča ili više

### **3. Tremor u mirovanju**

0 = odsutan

1 = lagan i nije stalno prisutan

2 = blage amplitude i perzistiranja. Ili umjeren u amplitudi, ali samo povremeno prisutan

3 = umjerene amplitude i prisutan većinu vremena

4 = izražene amplitude i prisutan većinu vremena

### **4. Akcioni ili posturalni tremor ruku**

0 = odsutan

1 = lagan; prisutan pri akciji

2 = umjerene amplitude; prisutan pri akciji

3 = umjerene amplitude; prisutan i pri akciji i pri održavanju ruku

4 = izražene amplitude, otežava hranjenje

### **5. Rigiditet (procjenjen na pasivnim pokretima važnijih zglobova u bolesnika koji je opušten u sjedećem položaju; ignorirati fenomen zupčanika?)**

0 = odsutan

1 = blag ili prisutan samo kada je aktiviran održavanjem ili pokretima ekstremiteta druge strane

2 = blag do umjeren

3 = izražen, ali se pun opseg kretnji može postići

4 = težak, opseg kretnji se može uz poteškoće postići

### **6. Kuckanje prstima (bolesnik kucka palac sa kažiprstom najbrže i najuspješnije što može, u najširoj mogućoj amplitudi, svaka ruka zasebno.)**

0 = normalno

1 = blago usporeno i/ili reducirane amplitude

2 = umjereno oštećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati i povremene stanke tijekom aktivnosti.

3 = teško oštećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili prestanak u već započetom pokretu.

4 = teško može izvesti pokret na zahtjev

**7. Pokreti ruke ( bolesnik otvara i zatvara ruke u brzom slijedu, najvećom mogućom amplitudom, svaku ruku zasebno)**

0 = normalno

1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude

2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tijekom pokretanja ruku.

3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu

4 = teško može izvesti zatraženo

**8. Brzi alternirajući pokreti ruku (pronacija-supinacija pokreti ruku, vertikalni ili horizontalni, sa što većom mogućom amplitudom, svaka ruka zasebno)**

0 = normalno

1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude

2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tokom pokretanja ruku.

3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu

4 = teško može izvesti zatraženo

**9. Spretnost nogu (bolesnik lupka petom po podu u brzom slijedu, podižući cijelu nogu. Amplitude trebaju biti oko 3 inča)**

0 = normalno

1 = blaže usporeno i/ili reducirane amplitude

2 = umjereno poremećeno. Konačno i rano se zamara. Može imati povremene zastoje tokom pokretanja nogu.

3 = teško poremećeno. Učestalo oklijevanje prije početka pokreta ili zastoj u već započetom pokretu

4 = teško može izvesti zatraženo

**10. Ustajanje iz stolice (bolesnik pokušava ustati iz metalne ili drvene stolice s naslonom sa rukama prekriženim na prsima)**

0 = normalno

1 = sporo; ili uspijeva iz više od jednog pokušaja

2 = odguruje se o ručke stolice

3 = pada prema nazad i mora pokušati više od jedanput, ali se može ustati bez pomoći

4 = ne može se ustati bez pomoći

**11. Stav**

0 = normalno uspravan

1 = nije potpuno uspravan, blago pogrbljen stav; može biti normalan za stariju osobu

2 = umjereno pogrbljen stav, definitivno abnormalan; može se blago ispraviti prema jednoj strani

3 = teško pogrbljen stav s kifozom; može se umjereno ispraviti prema jednoj strani

4 = značajna fleksija sa ekstremno abnormalnim držanjem

**12. Hod**

0 = normalno

1 = hoda polako, može vući noge uz kratke koračaje, ali nema festinacija ili propulzije

2 = hoda s teškoćom, ali zahtjeva malu ili nikakvu pomoć; može imati nešto festinacija, kratke koračaje ili propulziju

3 = teško poremećen hod, zahtjeva pomoć

4 = ne može uopće hodati, čak ni uz pomoć

**13. Stabilnost stava (odgovor na iznenadno, snažno odgurivanje prema nazad guranjem ramena dok se bolesnik ustaje sa otvorenim očima i nogama lagano razmaknutim. Bolesnik je pripremljen i može imati nekakve pripremne vježbe prije)**

0 = normalno

1 = retropulzija, može se oporaviti bez pomoći

2 = odsutan posturalni odgovor; pada ako ga ne uhvati ispitivač

3 = veoma nestabilan, ima tendenciju spontanog gubitka balansa

4 = ne može stajati bez asistencije

**14. Tjelesna bradikinezija ili hipokinezija (kombinacija usporenosti, oklijevanja, smanjenja amplituda kretnji ruku pri hodu, smanjena amplituda i siromaštvo pokreta općenito)**

0 = nema

1 = minimalna usporenost, pokreti imaju namjerni karakter; može biti normalan za neke osobe. Mogu biti reducirane amplitude

2 = blaži stupanj usporenosti i siromaštva pokreta koji su definitivno abnormalni. Alternativno, neki su reducirane amplitude

3 = umjerena usporenost, siromaštvo ili mala amplituda pokreta

4 = značajna usporenost, siromaštvo ili mala amplituda pokreta