

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

## 1. UVOD

Primarni parkinsonizam ili Parkinsonova bolest (PB) je najčešći entitet iz sindroma parkinsonizma, čija je patomorfološka osnova poremećaj nigrostrijatnih dopaminergičkih mehanizama. Osnovni klinički znaci PB su bradikinezija, rigiditet, tremor i posturalna nestabilnost, mada je sama bolest praćena i velikim brojem više ili manje čestih kliničkih manifestacija koje se u klasičnim opisima PB ređe spominju (1).

Incidencija PB se kreće od 1,5/100 000 u Kini, Japanu do 10,2/100 000 u Italiji. Prevalencija PB je upadljivo varijabilnija, i kreće se u rasponu od 15 na 100 000 u Kini i Africi do 328 na 100 000 u Italiji i Indiji. Specifične stope incidencije i prevalencije su veoma niske pre 40. godine, a zatim naglo rastu do uzrasta 70-79 godina, nakon čega opadaju. Uočeno je da muškarci nešto češće obolevaju od PB u odnosu na žene (1, 2).

Etiologija PB je nepoznata. U pogledu faktora rizika, starenje je najkonzistentnije povezano sa povećanim rizikom od pojave ove bolesti. Uz starenje, identifikovani su još neki faktori rizika poput porodične pojave bolesti, bela rasa, trauma, profil ličnosti (stidljivost, depresivnost), izlaganje metalima kao što je mangan i gvožđe, život u ruralnoj sredini, bavljenje zemljoradnjom, blizina drvne industrije, izlaganje herbicidima i pesticidima, infektivni agensi (1, 2).

Usled posturalne nestabilnosti, osobe obolele od PB imaju povećan rizik od padova. Pad je događaj kada se osoba nenamerno zatekne na podu ili na nekoj drugoj površini, a nije posledica nastanka iznenadne bolesti ili nesrećnog slučaja (3). Padovi se najčešće dešavaju prilikom hodanja ili okretanja (4). Primećeno je da češće padaju oni bolesnici sa dužim trajanjem PB, težim stepenom motornih simptoma, većom ograničenošću u svakodnevnim aktivnostima, redukovanom snagom ekstenzora kolena, pojavom motornih blokova ("freezing") tokom hoda, halucinacijama i diskinezijama (5).

Procenjuje se da trećina svih padova kod PB zahteva hospitalizaciju (6), jer padovi mogu dovesti do povrede glave ili frakture kuka (7), što vodi korišćenju zdravstvene službe (8). Međutim, ne dovode svi padovi do fraktura. Najčešće posledice padova su povrede mekih tkiva (9). Padovi, uopšte, predstavljaju ozbiljan problem koji

uzrokuje psihološki distress ili strah od pada, umanjene aktivnosti i gubitak nezavisnosti (10). Takođe, pojava padova ima negativan uticaj na kvalitet života ovih pacijenata (11).

Epidemiološke karakteristike padova kod PB su uglavnom nedovoljno poznate, a predviđanje novog pada teško. Kod onih pacijenata koji padaju, padovi se dešavaju različitom učestalošću, od jednom nedeljno do jednom na svakih nekoliko meseci (9). S tim u vezi, strah od pada i smanjena sigurnost hoda kod ovih pacijenata je češća nego kod zdravih. Strah od pada je definisan kao zabrinutost zbog pada, gubitka ravnoteža i izbegavanje aktivnosti. Takođe, ovaj strah je opisan kao značaj prediktor narednih padova (12).

Faktori rizika za padove još uvek nisu identifikovani u odnosu na direktan uzrok ili okolnosti koje su doprinele da se pad dogodi (13). Stoga se pretpostavlja da su bolesnici koji padaju zbog unutrašnjih činilaca (kao što su vrtoglavica, slabost donjih ekstremiteta, gubitak svesti, moždani udar, epileptični napad, upotreba pojedinih lekova) izloženi različitim faktorima rizika u odnosu na one koji padaju zbog spoljašnjih činilaca (spoticanja, proklizavanje, neravna podloga, osveteljne, obuće). Bolje poznavanje ovih faktora bi moglo doprineti uspešnjoj prevenciji padova, ne samo kod obolelih od PB, već i u populaciji starih ljudi uopšte.

Padovi kod pacijenata sa PB utiču i na njihove negovatelje. Pokazano je da su emotivne posledice pada veće za negovatelje nego za same pacijente (14), kao i da negovatelji bolesnika sa PB imaju narušeno fizičko, socijalno i psihološko funkcionisanje (15).

Povrede u vezi sa padovima i njihove komplikacije predstavljaju vodeći uzrok onesposobljenosti među bolesnicima sa PB. Ponavljani padovi predstavljaju nezavistan faktor rizika za onesposobljenost i smrtni ishod u periodu od 2 godine (16). Oni doprinose većem opterećenju zdravstvene službe, kao i veće troškove. Stoga je procena rizika od pada i njegova učestalost od značaja za njenu prevenciju.

## **2. RADNA HIPOTEZA**

Ovo istraživanje bazira na sledećim pretpostavkama: a) da se padovi kod osoba sa PB javljaju sa većom učestalošću nego u razvijenim zemljama imajući u vidu socijalnoekonomske i kulturološke specifičnosti naše sredine; b) da se kod padova može

identifikovati širok i multidimenzionalni spektar faktora rizika; c) da padovi značajno narušavaju kvalitet života obolelih i doprinose lošijem ishodu.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

- 3.1. Procena učestalosti padova kod bolesnika sa PB u reprezentativnoj kohorti.
- 3.2. Procena rizika za pad kod osoba sa PB na osnovu kumulativne incidencije.
- 3.3. Identifikacija faktora rizika (spoljašnjih i unutrašnjih) za padove kod osoba sa PB.
- 3.4. Procena ishoda padova i faktora povezanih sa ishodom sa posebnim osvrtom na kvalitet života.

### **4. MATERIJAL I METODE**

#### **4.1. Tip studije**

Istraživanje je dizajnirano po tipu hibridne studije, koja predstavlja kombinaciju kohortne, transversalne i studije slučajeva i kontrola. Ovaj metod će omogućiti praćenje pacijenata u vremenu, presek stanja posle utvrđenih vremenskih intervala kao i procenu faktora rizika upoređivanjem sa zdravim kontrolama.

#### **4.2. Mesto i period istraživanja**

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

#### **4.3. Selekcija ispitanika**

Kohorta ispitanika bi obuhvatila oko 500 bolesnika koji se leče i prate na Klinici za neurologiju KCS tokom poslednje 2 godine. Veličina uzorka je izračunata uzimajući u obzir prevalenciju padova koja kod osoba sa PB, prema literaturnim podacima, iznosi bar 30%, kao i podatak o broju prvih i kontrolnih pregleda osoba sa PB u ambulantama Odeljenja za poremećaje pokreta Klinike tokom prethodne godine. Populacija od 500 bolesnika, učestalost padova=30%, alfa greška=5% i snaga studije=80%, uzorak=471 ispitanik.

4.3.1. **Kriterijumi za uključivanje u studiju:** Dijagnoza PB prema The British Brain Bank criteria (17), MMSE>24, mogućnost samostalnog hoda u dužini od 10 m, mogućnost stajanja tokom 90 sekundi i pismena saglasnost bolesnika.

- Kriterijumi za uključivanje u kohortu (koja se prati): odsustvo padova u proteklih 6 meseci
- Kriterijumi za uključivanje u nested case-control: a) studijska grupa: bolesnici sa PB koji su imali padove tokom perioda praćenja; b) kontrolna grupa: bolesnici sa PB koji nisu imali padove tokom perioda praćenja
- Kontrolna grupa za case-control: supružnici bolesnika sa PB, mečovani po polu i uzrastu (ukoliko ne bude dovoljno supružnika uključiće se poznanici osoba sa PB iz kohorte)

4.3.2. **Kriterijumi za isključivanje iz studije** su prisustvo drugih neuroloških, psihijatrijskih, oftalmoloških, vestibularnih, auditivnih i ortopedskih poremećaja.

#### 4.4. Instrumenti merenja

##### 4.4.1. Upitnici

##### 4.4.1.1. **Opšti upitnik**

Opšti upitnik će se sastojati iz pet delova. Prvi deo će sadržati pitanja kojima će biti obuhvaćene osnovne demografske karakteristike obolelih kao što su: pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen obrazovanja, zanimanje, zaposlenost, bračni status, mesto stanovanja i mesečni porodični prihodi. Drugi deo će se odnositi na pušačke navike i konzumaciju alkohola. Treći deo će se odnositi na antropometrijske karakteristike (telesnu masu, telesnu visinu, indeks telesne mase). Četvrti deo će se odnositi na podatke o drugim hroničnim bolestima. Peti deo će se odnositi na vrstu i količinu lekova koje bolesnik pije.

#### 4.4.1.2. Upitnik o Parkinsonovoj bolesti

Upitnik o PB će se odnositi na uzrast u kome je bolest počela, dužinu trajanja bolesti, vrstu i dozu lekova koje pacijent pije u terapiji PB. Podaci o drugim relevantnim karakteristikama PB (on/off faza, diskinezije, tremor, poremećena posturalnost, freezing, poremećaj ravnoteže, redukovana snaga ekstenzora kolena, halucinacije, poremećaje spavanja (živi snovi, noćne more) biće preuzeti iz UPDRS skale (engl. Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (18).

#### 4.4.1.3. Upitnik o padovima

Ovaj upitnik će se odnositi na vreme i mesto pada, okolnosti pod kojima se pad desio kao i pitanja u vezi sa mogućom lekarskom intervencijom kao posledicom pada. U dodatku će se naći i pitanja u vezi sa situacijom u kojoj pacijent zamalo nije pao ali je ipak uspeo da se održi na nogama. Upitnik je napravljen na osnovu dostupne literature (16, 19).

#### 4.4.1.4. Skala za procenu rizika od pada Tinetti-jeve (engl. *Falls Efficacy Scale*)

Skala za procenu rizika od pada po Tinetti-jevoj (20) se sastoji od 10 pitanja u vezi sa izvršavanjem uobičajenih dnevnih radnji. Svako pitanje se sastoji od skale 1-10 pri čemu je 1 ocena kada pacijent može da izvrši radnju bez teškoća, a 10 ocena kada pacijent ne može uopšte samostalno da izvrši radnju. Skorovanje se vrši prostim zbrajanjem ocena za svako pojedinačno pitanje, tako da minimalan ukupan skor iznosi 10, a maksimalan 100. Skor veći od 70 govori u prilog da pacijent ima strah od pada.

#### 4.4.1.5. Novi upitnik za procenu motornih blokova (engl. *New freezing of gait questionnaire*)

Skala za procenu motornih blokova (21) se sastoji iz 3 dela. Prvi deo se sastoji iz jednog pitanja da bi se napravila podela koji od pacijenata imaju, a koji nemaju motorne blokove. Pacijentima se prikaže i video snimak na kojem se jasno vidi šta se podrazumeva pod motronim blokom, kao i sat da bi se ocenila dužina trajanja ovih epizoda. Drugi deo upitnika se odnosi na težinu motornih blokova. Treći deo se odnosi na

uticaj ovih blokova na svakodnevne aktivnosti. Pitanja su rangirana od 0 za negativan odgovor na postavljeno pitanje do one ocene za koje dato pitanje rangira moguće odgovore (maksimalna ocena 4). Ukupan skor se dobija prostim zbirom ocena za svako pitanje. Minimala skor je 0, a maksimalan 29.

#### **4.4.1.6. Samoprocena pokretljivosti (engl. *Self Assessment Disability Scale*)**

Upitnik za samoprocenu pokretljivosti (22) se sastoji od 25 pitanja za ocenjivanje svakodnevnog funkcionisanja kod PB. Svako pitanje se sastoji od skale 1-5, pri čemu je ocena 1 označava da pacijent radnju može da obavi u celosti samostalno, a ocena 5 da pacijent ne može uopšte da obavi radnju, ni uz pomoć drugog lica. Skorovanje se vrši prostim zbrajanjem ocena za svako pojedinačno pitanje, tako da minimalan ukupan skor iznosi 25, a maksimalan 125.

#### **4.4.1.7. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HARS-*Hamilton anxiety rating scale*)**

Za procenu anksioznosti koristiće se Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (23), koja rangira stepen prisustva 14 simptoma i znakova: anksiozno raspoloženje, napetost, strahovi, nesanica, intelektualne teškoće, depresivno raspoloženje, mišićni, senzorni, kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, genitourinarni i neurovegetativni simptomi, kao i ocena ponašanja pacijenta tokom intervjuja. Prisustvo svih ovih simptoma se ocenjuje od 0 (ne postoji) do 4 (izraženo) tako da ukupni skor HARS može imati vrednosti od 0 do 56, pri čemu se vrednosti iznad 17 označavaju kao patološke.

#### **4.4.1.8. Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (HDRS-*Hamilton depression rating scale*)**

Za procenu depresivnosti koristiće se Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (24) kojom se depresivni status procenjuje na osnovu prisustva i težine 21 simptoma i znaka: depresivno raspoloženje, osećenje krivice, suicid, rana insomnija, teškoće prosnivanja, kasna insomnija, rad i aktivnost, retardacija, agitacija, anksioznost, telesna anksioznost, telesni gastrointestinalni simptomi, opšti telesni simptomi, genitalni

simptomi, hipohondrija, gubitak telesne težine, uvid u bolest, dnevna varijacija raspoloženja, depersonalizacija i derealizacija, paranoidnost i opsesivno-kompulzivna simptomatologija. Prisustvo navedenih simptoma se ocenjuje od 0 do 4 ili od 0 do 2 u zavisnosti od vrste simptoma, tako da HDRS može imati vrednosti od 0 do 64, pri čemu se vrednosti iznad 10 označavaju kao patološke.

#### 4.4.1.9. Upitnik za merenje kvaliteta života SF-36

Kao instrument merenja kvaliteta života ovom istraživanju koristiće se specifični upitnik SF-36 za koji je prethodno izvršena kulturološka adaptacija i validacija za naše govorno područje (25). Upitnik je podeljen na osam domena (fizičko funkcionisanje, onesposobljenost usled fizičkog funkcionisanja, bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, onesposobljenost usled emotivnog funkcionisanja, mentalno zdravlje), dve zbirne skale: fizički kompozitni skor i mentalni kompozitni skor i ukupi skor.

Skorovanje rezultata upitnika SF-36 vršiće se Likertovom metodom linearne transformacije (26). Skorovi ostvareni na ovim skalama transformišu se linearno u skalu sa vrednostima od 0 (najgore moguće zdravlje) do 100 (najbolje moguće zdravlje). Skorovi dobijeni na subskalama, kao i sumarni skorovi računaju se primenom odgovarajućih algoritama (27). Kvalitet života se prikazuje putem T skorova (srednja vrednost = 50, SD = 10) linearnom transformacijom kompozitnih skorova.

#### 4.4.2. Testovi

##### 4.4.2.1. Mini Mental Test (MMSE - *Mini Mental State Examination*)

Za procenu kognitivnih funkcija koristiće se MMS (Mini Mental Skor) (28). Ova skala sadrži 8 zadataka (orijentacija, upamćivanje, pažnja i računanje, odloženo pamćenje, govorni testovi, čitanje, pisanje i crtanje) od kojih svaki nosi određen broj bodova. Skor može imati vrednosti od 0 do 30, pri čemu vrednost niža od 24 ukazuje na kognitivni deficit.

#### 4.5. Praćenje ispitanika

Posle inicijalnog testiranja, ispitanici će se pratiti godinu dana. Kontakt će se ostvarivati na svakih mesec dana telefonskim putem. Ispitanici će prilikom inicijalnog testiranja dobiti „dnevnik padova“ koji će popunjavati najkasnije 72 časa nakon pada, a istovremeno će se javljati telefonom, kako bi se pad i njegove karakteristike pribeležile u glavnoj bazi podataka.

#### 4.6. Statistička analiza

Statistička analiza prikupljenih podataka obuhvatiće metode deskriptivne statistike,  $\chi^2$  test, Studentov t test, analizu varijanse (ANOVA), korelacionu (Pirsonov i Spirmanov test korelacije) i regresionu analizu.

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

Kao mera efekta u studiji slučajeva i kontrola i „nested“ studiji slučajeva i kontrola koristiće se unakrsni odnos (Odds ratio-OR). Značajnost razlike u učestalosti prisustva neke varijable, odnosno njenog nivoa, u studijskoj i kontrolnoj grupi, procenjivaće se univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom, na osnovu veličine i značajnosti relativnog rizika (OR). Za svaki OR će se računati 95% interval poverenja po metodi Miettinen (29). Značajne varijable u univarijantnim analizama uključivaće se u multivarijantne logističke regresione modele, s ciljem procene njihovog pojedinačnog doprinosa ukupnom riziku od pada.

Za prediktivnu analizu novih padova koristiće se univarijantni i multivarijantni Koksov proporcionalni hazardni model, a kao mera efekta HR (hazard ratio), sa 95% intervalima poverenja.



## **PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU**

Podaci o učestalosti padova i njihovim determinantama kod osoba sa PB u Srbiji su potpuno nepoznati. Ova studija bi osim prevalencije padova, pružila podatke o veličini individualnog rizika od pada kod osoba sa PB procenjivanjem kumulativne incidencije. Imajući u vidu da faktori koji doprinose riziku od pada kod osoba sa PB još uvek nisu dovoljno poznati, ovo istraživanje bi omogućilo dobijanje novih informacija vezanih za spoljašnje i unutrašnje faktore rizika. Izvođenje kohortne studije uz praćenje ispitanika tokom godinu dana omogućice utvrđivanje prediktivnih faktora za padove, kao i sveobuhvatnu evaluaciju njihovog ishoda, kod osoba sa PB u našoj populaciji. Sva ova saznanja mogu doprineti uspešnijoj prevenciji padova i poboljšanju ishoda bolesti kod osoba sa PB.

### **REFERENCE**

1. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1998.
2. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52(6): 1214-20.
3. Lark R, Lord S, Webster I. Clinical parameters associated with falls in an elderly population. *Gerontology* 1993;39:117-23.
4. Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of falls diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehab* 2008;30(16):1205-12.
5. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and psychological ssessment for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(9):1280-9
6. Martignoni E, Godi L, Citterio A Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D et al. Comorbid disorders and hospitalization in Parkinson's disease: a prospective study. *Neurol Sci* 2004;25:66-71.

7. Johnell O, Melton ILJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Age Aging* 1992;21:32-8.
8. Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006;36:524-6.
9. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950-8.
10. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontology* 2001;47:277-281.
11. Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B et al. A meta-analysis of six prospective studies of falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(12):1892-1900.
12. Mak MK, Pand MY. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in Parkinson's disease: a 1-year prospective study.
13. Bueno-Cavanillas A, Padilla-Ruiz F, Jimenez-Moleon JJ, Peinado-Alonso CA, Galvey-Vargas R. Risk factors in falls among the elderly according to extrinsic and intrinsic precipitating causes. *Eur J Epi* 200;16:849-59.
14. Liddle J, Gillear C. The emotional consequences of falls for older people and their families. *Clin Rehab* 1995;9(2):110-4.
15. O'Reilly F, Finnan F, Allwright S, Smith GD, Ben-Shlomo Y. The effects of caring for a spouse with Parkinson's disease on social, psychological and physical well-being. *Br J Gen Pract* 1996; 46(410):507-12.
16. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation* 2005;20:169-82.
17. Hughes AJ, Daniel SE, Kliford I, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
18. Fahn S, Elton RL. The UPDRS Development Committee, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, in *Recent Developments in Parkinson's Disease (Vol.2)*. Fahn S, Marsden CD, Clane D, Golstein M, eds, MacMillan Health Care Information, Florham Park, NJ, 1987, pp.153-163.

19. Nillson M, Drake A, Hagell P. Assessment of fall-related self-efficacy and activity avoidance in people with Parkinson's disease. *BMC Geriatrics* 2010;10:78.
20. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as measure of fear of falling. *J Gerontol* 1990;45(6):239-43.
21. NieuwboerA, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil EB, Thomaes T, Giladi N. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 2009;30(4):459-63.
22. Brown R, MacCarthy B, Jahanshai M, Marsden D. Accuracy of self-reported disability in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46:955-9.
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50.
24. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-286.
25. SF-36 Health Survey (Original version) Language Recalls.  
<http://www.qualitymetric.com>
26. Likert RA. A technique for the development of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 140: 5–55.
27. Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., Gandek, B. (1993). The SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients with the clinician. *J Psychiatr* 1975;12:189-98.
29. Miettinen OS. Simple interval estimations of risk ratio. *Am J Epidemiol* 1974;100:515-516.