

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Biljana B. Salak - Đokić

**PREDIKTIVNA VREDNOST ODABRANIH
NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA U
DIJAGNOSTICI BLAGOG KOGNITIVNOG
POREMEĆAJA I DEMENCIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Biljana B. Salak - Djokic

**PREDICTIVE VALUE OF SELECTED
NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN THE
DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT
AND DEMENTIA**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2018

MENTOR: Prof Dr Elka Stefanova, neuropsihijatar, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Zorica Stević**, neuropsihijatar, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

2. **Prof. dr Ljubomir Žiropađa**, psiholog, redovni profesor na Filološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu

3. **Doc. dr Nikola Vojvodić**, neurolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Zahvalnost

Mentoru, prof. dr Elki Stefanovoj, na nepresušnom entuzijazmu, podršci i strpljenju tokom izrade teze

Doc. dr Ivanu Soldatoviću, na nesebičnoj pomoći prilikom statističke obrade podataka

Prof. dr Dragoslavu Sokiću i stručnom kolegijumu, na omogućnoj prilici da obavljam istraživanje na Klinici za neurologiju

Mojim kolegama lekarima, medicinskim sestrama Klinike za neurologiju KCS, koji su mi pomagali prilikom izrade teze, u čemu posebnu zahvalnost dugujem mojim kolegamicama psiholozima Veri Ilić i Mr sc Aleksandri Parojčić

Zahvalnost dugujem bolesnicima od kojih neprekidno učim

Porodici i prijateljima, koji su me podržavali u trenucima gubitka vere.

Posvećeno Aleksandru

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1 Demencija	1
1.1.1. Klasifikacija demencija i epidemiologija	2
1.1.1.1. Alzheimerova bolest	4
1.1.1.1.1. Demencija u AB - klinički sindromi	5
1.1.1.1.2. Faktori rizika	8
1.1.1.1.3. Biomarkeri	10
1.2. Blagi kognitivni poremećaj	11
1.3. Progresija BKP u demenciju	13
1.4. Kognitivna procena BKP i AB	17
1.4.1. Opšti dijagnostički testovi	18
1.4.2. Domenski orijentisani testovi	22

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	26
--------------------------------	-----------

3. METOD ISTRAŽIVANJA	27
------------------------------	-----------

3.1. Tip studije	27
3.2. Mesto istraživanja	27
3.3. Selekcija ispitanika	27
3.4. Neuropsihološko ispitivanje	29

4. REZULTATI	40
---------------------	-----------

4.1. Opis primarne kohorte	40
4.2. Uzorak ispitivanja	43
4.3. Opis uzorka po grupama	44
4.4. Opšti dijagnostički testovi	47
4.4.1. Test crtanja sata - CDT	47

4.4.2. Adenbruk - revidirani test kognitivne procene - ACE-R	49
4.4.3. Mattis -ova skala za procenu demencije	53
4.5. Domenski orijentisani testovi	57
4.5.1. Verbalno epizodičko pamćenje	57
4.5.1.1. Rejov test auditivog verbalnog učenja i pamćenja - RAVLT	57
4.5.1.2. Test slobodnog i selektivno potpomognutog podsećanja - FCSRT - GB	60
4.5.2. Govor - konfrontaciono imenovanje	66
4.5.2.1. Bostonski test imenovanja - BNT	66
4.5.3. Verbalna fluentnost	67
4.5.3.1. Testovi fonemske i kategorijalne fluentnosti	67
4.6. ROC kriva i granične vrednosti	70
4.7. Korelacije parametara neuropsiholoških testova sa starošću, obrazovanjem i polom	74
4.8. Konverzija i prediktivna moć testova	77
5. DISKUSIJA	78
6. ZAKLJUČCI	99
7. LITERATURA	101

PREDIKTIVNA VREDNOST ODABRANIH NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA U DIJAGNOSTICI BLAGOG KOGNITIVNOG POREMEĆAJA I DEMENCIJE

SAŽETAK

UVOD: U evaluaciji kognitivnih promena karakterističnih za Alzheimer-ovu bolest (AB) i blagi kognitivni poremećaj (BKP) u odnosu na normalno starenje, neuropsihološko ispitivanje danas ima primat u odnosu na sve ostale metode. Cilj rada bio je da se utvrdi dijagnostička vrednost odabranih neuropsiholoških testova u razlikovanju osoba sa demencijom u AB i BKP međusobno kao i u odnosu na normalno starenje, odrede granične vrednosti korisne u kliničkom radu i optimalna baterija testova koja će omogućiti najtačniju klasifikaciju.

METOD: Istraživanje je sprovedeno u Centru za poremećaje pamćenja i demencije Klinike za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od marta 2010. do septembra 2015. godine, gde je, iz primarne kohorte koju čini 2198 ispitanika koji se prate neurološki i neuropsihološki od septembra 2008. godine, regrutovano 444 ispitanika, starijih od 60 godina, koji su u razmaku od godinu dana u dva navrata neuropsihološki testirani (183 pacijenta sa dijagnozom AB, 132 sa dijagnozom BKP i 129 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu grupu). Baterija neuropsiholoških testova obuhvatila je sledeće testove: 1) testove globalnog kognitivnog funkcionisanja: Mini Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT), Addenbrooke's Cognitive examination – revised (ACE-R), Mattis-ovu skalu za procenu demencije, 2) testove verbalnog epizodičkog pamćenja: The Free and Cued Selective Reminding Test - Grober - Buschke (FCSRT-GB), Rey Auditory Verbal Learning Task (RAVLT), 3) testove verbalne fluentnosti – Fonemska i kategorijalna fluentnost (FF i KF), 4) test konfrontacionog imenovanja: Boston Naming Test (BNT).

REZULTATI: Test sa najvećom dijagnostičkom preciznošću izdvaja se ACE - R, sa optimalnom cut off vrednošću za razlikovanje kognicije *zdravih od osoba sa BKP* 82,5 (Se 0.800, Sp 0.907) i u razlikovanju kognicije *osoba sa BKP u odnosu na umerenu AB* cut off vrednošću 70,5 (Se 0.852, Sp 0.856). Od domenski orijentisanih testova izdvaja se domen

verbalnog epizodičkog pamćenja, ispitivan pomoću RAVLT i FCSRT - GB, gde je, u evaluaciji kognicije *zdravih od osoba sa BKP* najdistinktivniji domen Neposredno pamćenje (RAVLT) sa cut off skorom 37,5 (Se 0.863 i Sp 0.814), i Odloženo spontano prisećanje (FCSRT - GB) za cut off skor 5,5 (Se 0.844, Sp 0.845); u razlikovanju *osoba sa BKP od pacijenata sa AB* kao dijagnostički najosetljiviji parametar izdvaja se Odloženo potpomognuto prisećanje (FCSRT - GB) sa graničnim skorom 9,5 (Se 0.907, Sp0.712), kao i Ukupno pamćenje (FCSRT GB) za granični skor 27,5 (Se 0.847, Sp 0.765). Optimalna procena sa najviše prediktivne moći u predviđanju progresije kognitivnog pada treba da uključi Neposredno pamćenje (RAVLT), konfrontaciono imenovanje (BNT) i verbalnu Kategorijalnu fluentnost (KF).

ZAKLJUČAK: Neuropsihološka procena predstavlja koristan metod u ranoj dijagnostici kognitivnih promena u sklopu BKP i AB, kao i u predikciji promena koje će eventualno voditi ka AB.

KLJUČNE REČI: Blag kognitivni poremećaj, Alzheimer-ova bolest, kognicija, neuropsihološka procena.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Neurologija

PREDICTIVE VALUE OF SELECTED NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

SUMMARY

INTRODUCTION: In the evaluation of cognitive changes characteristic of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) in relation to normal aging, neuropsychological testing has primacy today comparing to other methods. The aims of this study was to determine the diagnostic value of selected neuropsychological tests in distinguishing dementia in AD and MCI from each other as well as in relation to normal aging, determining the cut off values useful in clinical work and the optimal battery of tests that will enable the most accurate classification.

METHOD: The research was conducted at the Center for memory disorders and dementia at Neurology Clinic of the Clinical Center of Serbia in the period from March 2010. to September 2015. From a primary cohort of the Center, comprised of 2198 subjects and monitored neurologically and neuropsychologically since September 2008., 444 subjects over 60 years of age were recruited. All subject were neuropsychologically tested and retested after one year (183 patients diagnosed with AD, 132 with MCI diagnosis and 129 healthy subjects who constituted a control group). The battery of neuropsychological tests included the following tests: 1) global cognitive function tests: Mini Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT), Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R), Mattis Scale for Dementia Assessment, 2) verbal episodic memory: The Free and Cued Selective Reminding Test - Grober - Buschke (FCSRT-GB), Rey Auditory Verbal Learning Task (RAVLT), 3) Verbal fluency: Phonemic and category fluency tests (FF and CF), 4) Confrontation naming: Boston Naming Test (BNT).

RESULTS: A test with the highest diagnostic precision we obtained ACE - R, and determined optimal cut off value 82.5 (Se 0.800, Sp 0.907) to differentiate between *healthy control and persons with MCI*, and cut off value 70.5 (Se 0.852, Sp 0.856) to differentiate between *individuals with MCI and patients with moderate AD*. From domain-oriented tests, a domain of verbal episodic memory was obtained as a the most accurate, tested with RAVLT and FCSRT-

GB. We obtained Immediate recall (RAVLT) with the optimal cut off scores of 37.5 (Se 0.863 and Sp 0.814), and Delayed spontaneous reminding (FCSRT - GB) for the cut off value of 5.5 (Se 0.844, Sp 0.845) to differentiate *healthy persons from MCI patients*; In distinguishing individuals with *MCI from patients with AD* as the diagnostically most sensitive parameter we obtained the Delayed Cued Reminding (FCSRT - GB) with a cut off score of 9.5 (Se 0.907, Sp 0.712) and Total recall (FCSRT GB) with a cut off value 27,5 (Se 0.847, Sp 0.765). The most predictive power in predicting the progression of cognitive decline we obtained: Immediate recall (RAVLT), Confrontation naming (BNT) and Verbal Semantic Fluency (SF).

CONCLUSION: Neuropsychological assessment is a useful method in early diagnosis of cognitive changes within MCI and AD, as well as predictions of changes that will eventually lead to AD.

KEY WORDS: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Cognition, Neuropsychological assessment.

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

NARROW SCIENTIFIC FIELD: Neurology

1. UVOD

1.1 Demencija

Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation - WHO) (1992) je definisala demenciju kao sindrom nastao kao rezultat hronične i progresivne bolesti mozga, koja za posledicu ima oštećenje viših kortikalnih funkcija: orijentacije, učenja i pamćenja, jezika, vizuospacijalnih funkcija, praksije, mišljenja i rasuđivanja. Pomenuti deficiti su često udružena sa promenama u sferi emocionalne kontrole, socijalnog ponašanja ili motivacije. Patološke promene su progresivne u svom toku i utiču na kvalitet života obolelog, porodice i primarnog negovatelja, zbog čega se demencija danas smatra jednim od istaknutijih uzroka invalidnosti i zavisnosti, zbog čega je postala i globalni prioritet javnog zdravstva od strane WHO (2012).

Istorijski posmatrano definicija demencije je prvobitno bila usredsređena na prominentne deficite u sferi pamćenja, koji se uglavnom viđaju kod tipične amnestičke demencije u sklopu Alchajmerove bolesti (AB) (Katzman, 1986). Ova definicija je revidirana 2011. tako da obuhvata i druge moguće kognitivne deficite kao i promene u ponašanju koje reflektuju pad u odnosu na premorbidni nivo funkcionisanja (McKhan i sar., 2011). Ovako revidirana definicija zahteva postojanje oštećenja u najmanje dva kognitivna ili neuropsihijatrijska domena, koja ne mogu biti objašnjena nedegenerativnim ili primarno psihijatrijskim poremećajem ili sistemskim stanjem kao što je delirijum. Dijagnostička procedura podrazumeva uzimanje anamnestičkih podataka od samog pacijenta ili pouzdanog informanta, kao i objektivnu procenu oštećenja putem neuropsihološkog i neuropsihijatrijskog ispitivanja (McKhan i sar., 2011).

Definitivna dijagnoza demencije je bazirana na neuropatološkom nalazu, odnosno autopsiji, a samo u retkim slučajevima biopsiji. Ipak, sa različitim stepenom sigurnosti, demencije se mogu klasifikovati u sindromske kategorije na osnovu specifičnih kliničkih karakteristika, evolucije promena tokom vremena, odnosno progresije simptoma i drugih pomoćnih dijagnostičkih podataka. Različiti patološki procesi mogu uzrokovati slične kliničke sindrome, ali ipak stroga sindromska klasifikacija uglavnom može ukazati na patološki proces koji je u osnovi. Tačnost kliničko - patološke dijagnoze je poboljšana upotrebom imaging tehnika, analizom biofluida i genetskih markera. Konačno, postavljanje pouzdane dijagnoze

zahteva i sagledavanje i isključivanje jednostavnih, lečivih uzroka patoloških kognitivnih promena, kao što su hipotireoidizam, deficit vitamina B12, infektivna i stanja nastala kao posledica dejstva određenih lekova.

1.1.1. Klasifikacija demencija i epidemiologija

Starenje je najvažniji faktor rizika za nastanak demencije što pokazuje podatak da se više od 90% svih slučajeva prezentuje posle 65 godine života. Sa globalnim trendom starenja populacije, incidenca i prevalenca demencije stabilno nastavlja da raste u skoro svim delovima sveta. World Alzheimer Report je 2015. predstavio sveobuhvatnu meta analizu populaciono - bazirane studije u kojoj je saopšteno da 46,8 miliona ljudi širom sveta živi sa demencijom, kao i da se očekuje da će do 2050. godine biti dostignut broj od 131,5 miliona stanovnika planete (ADI - World Alzheimer Report 2015).

Demencije su klasifikovane na osnovu patoloških promena koje se nalaze u njihovoj osnovi i koje su uglavnom određene akumulacijom abnormalnih agregata proteina u neuronima i gliji, kao i u vanćelijskom prostoru specifičnih delova mozga (Seeley, Crawford, Zhou, Miller i Greicius, 2009). Ogromna većina nevaskularnih demencija ulazi u šest glavnih kategorija neurodegenerativnih proteinopatija: amiloid- β ($A\beta$), protein tau vezan za mikrotublski sistem, TAR DNK-vezujući protein - 43 (TDP-43), α -sinuklein i prionski protein. Prisustvo proteinopatija godinama prethodi pojavi kliničkih manifestacija.

Prionski proteini se šire duž neuronske mreže ugrađujući se u zdrave ćelije (McKinley, Masiarz i Prusiner, 1981; Prusiner, 1982). Poslednjih godina rastuća evidencija sugeriše da druge neurodegenerativne proteinopatije, pre svega, tau i α -sinuklein, dele isti mehanizam širenja (Jaunmuktane i sar., 2015; Jucker and Walker, 2013). Patološke kao i studije in vivo funkcionisanja pokazuju da većina neurodegenerativnih bolesti počinje fokalno, u podgrupi vulnerabilnih neurona ili glije postepeno se šireći kroz mozak duž specifičnih puteva (Seeley, 2008). Shodno tome postoje i hipoteze po kojima bi različite tipove demencija trebalo definisati, odnosno klasifikovati, ne kao rezultat homogenog procesa bolesti, već kao deo kontinuuma patofizioloških promena koje onda određuju i spektar simptoma različite težine (Jellinger and Attems, 2008).

Dihotomne kliničke kategorije - rana vs kasna, postepena vs rapidna, sporadična vs

familijarna primenjuju, se odvojeno ili u kombinaciji u svakodnevnoj kliničkoj praksi u pokušaju određenja specifične kliničke prezentacije u spektru svih demencija. Starosna granica za ranu naspram demencije kasnog početka je arbitrarno određena na 65 godina, jer je to uobičajeno vreme penzionisanja u savremenim društvima. S druge strane, incidenca mnogih patoloških procesa raste sa godinama, što često rezultuje u njihovoj koegzistenciji (mešovita patologija) i što zamagljuje jasnu delineaciju tipova demencija u kasnijim dekadama života (Jellinger i Attems, 2008).

Epidemiologija demencija, odnosno dobijanje tačnijih procena o incidenci i prevalenci pojedinih tipova ove heterogene grupe bolesti u populaciji, takođe je zamagljena odsustvom pouzdanih i definitivnih kriterijuma dijagnostičke klasifikacije. Prema postojećim procenama demenciju će razviti između 5 i 11 % starijih od 65 godina, a takođe i 50% starijih od 85 godina (Wimo i sar., 2013). Aktuelno najprihvaćenija klasifikacija demencija danas izdvaja kao najčešći uzrok kognitivnog propadanja u starijem životnom dobu AB koja obuhvata i do 60% obolelih od svih tipova demencije (Harvey, Skelton-Robinson i Rossor, 2003; Kelley, Boeve i Josephs, 2008; Mercy, Hodges, Dawson, Barker i Brayne, 2008; Ruitenberg, Ott, van Swieten, Hofman i Breteler, 2001). Po učestalosti u populaciji slede vaskularne demencije (VaD) - 2.4 - 23.7% (Zaccai, Ince i Brayne, 2006; Grinberg i sar., 2013), frontotemporalne demencije (FTD) - 5-20% (Seltman i Matthews, 2012), demencije sa Levijevim telima (DLT) - 1 - 2% (Rongve i Aarsland, 2013), demencije u Parkinsonovoj bolesti (PBD) - 3-4% (Emre i sar., 2007), mešovite demencije - 22% (Custodio i sar., 2017).

Ukoliko se međutim, demencije klasifikuju po dimenziji rana vs kasna pojava bolesti, podaci pokazuju da pre 65-te godine života FTD i AB imaju jednaku prevalencu u populaciji (Panegyres i Frencham, 2007; Kelley, Boeve i Josephs, 2008) Opservirane su i polne razlike unutar pojedinih tipova demencija, sa značajnom većom zastupljenošću AB kod žena starijih od 75 godina (Ruitenberg, Ott, van Swieten, Hofman i Breteler, 2001).

U Srbiji je, prema poslednjem popisu stanovništva iz 2011., evidentirano 17,7% odnosno nešto više od 1.272 000 osoba starijih od 65 godina, od čega je procenjeni broj obolelih od demencije između 76 300 i 140 000 (IVAB, 2013). Nažalost, precizni epidemiološki podaci o zastupljenosti pojedinih tipova demencija na nacionalnom nivou još uvek nisu dostupni, odnosno registar demencija je još u procesu formiranja i njegovo konstituisanje je u vezi sa povezanošću službi kao i dostupnošću dijagnostičkih resursa u zdravstvenom sistemu države. Naime, u Srbiji

postoje tri visoko specijalizovana Centra u okviru nacionalnih Kliničkih centara za dijagnostiku i lečenje osoba obolelih od demencije: u Nišu, Novom Sadu i Beogradu od kojih poslednji pokriva ubedljivo najveći broj bolesnika sa teritorije Republike Srbije. Beogradski Centar za poremećaje pamćenja i demencije pri Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije osnovan je 2008. godine, a jedan od ciljeva njegovog osnivanja i rada je i prikupljanje populacionih podataka i registracija obolelih.

Kao posledica napredovanja bolesti dolazi do postepenog gubitka sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti, što progresivno i nepovratno narušava kvalitet života obolelog, povećava troškove nege i opterećenje negovatelja (Wimo i sar., 2013). Vreme preživljavanja nakon postavljanja dijagnoze kreće se u opsegu od nekoliko meseci do nekoliko decada, a nezavisno od specifičnosti bolesti, napredovanje demencije vremenom kompromituje vegetativne funkcije, te smrt nastupa kao posledica komplikacija gutanja, padova ili oportunističkih infekcija.

1.1.1.1. Alzheimerova bolest

Početak AB uglavnom se vezuje za starije životno doba - posle 65 godine života. Bolest je retka pre 45 godine, a sa 30 godina može da počne presenilin - 1 nasledna forma (Schellenberg, 2006).

Patologiju AB predstavlja dualna proteinopatija definisana elsktracelularnim agregatima A β 42 vlakana i, u manjoj meri, A β 40 vlakana koji formiraju neuritski A β plak (amiloid), kao i intracelularne agregate hiperfosforilisanog tau (P-tau) proteina, poznatog kao neurofibrilarno klube (NFK) (Brakk i Brakk 1991). Postepeno širenje NFK više koreliše sa progresijom kognitivnog deficita (Jack i sar., 2013; Jansen i sar., 2015) nego depozicija amiloida (Thal, Rub, Orantes i Braak, 2002) koja je često difuzna u trenutku pojave simptoma (Brakk i Brakk, 1995, Thal i sar., 2000). Uprkos tome, demencija u sklopu AB se definiše kao dualna proteinopatija sa pretpostavljenim sinergizmom između tau i amiloida u progresiji u smeru demencije.

Sa tačke gledišta anatomije, abnormalno intraćelijsko nakupljanje tau može početi supkortikalno u noradrenergičkim projekcijama neurona Locus ceruleusa (Grudzien i sar., 2007; Theofilas, Dunlop, Heinsen i Grinberg, 2015) šireći se duž funkcionalnih mreža koje pripadaju

limbičkom sistemu. Noradrenergički disbalans i posledični simptom - deficit pažnje su blisko povezani neuroanatomskom podlogom AB. Osim toga, uključenost holinergičkih neurona u Majnertovom jedru ima za posledicu holinergički deficit, a gubitak serotoninergičkih neurona u dorzalnog jedru rafe, smatra se, doprinosi nastanku i razvoju psihijatrijskih izmena. Kortikalni regioni koji prvi pokazuju akumulaciju abnormalnog tau su upravo transentorinalni korteks medialnog temporalnog lobusa, hipokampalna formacija i bazalni prednji mozak, a potom i alokorteks i ostatak neokorteksa (Simic i sar., 2017).

Tokom godina i napredovanja patološkog procesa, pridružuju se i druge patologije kao što su vaskularna bolest i bolest Levijevih tela, što potvrđuju post mortem analize (Schneider, Arvanitakis, Bang i Bennett, 2007).

Patologija AB progredira kroz nekoliko stadijuma bolesti, sa postepenim širenjem NFK, neurdegeneracijom i na kraju fazom amiloida. Ova stanja se reflektuju progresijom kliničkih simptoma od prodromalne AB ili blagog kognitivnog poremećaja (BKP) do blage, umerene i na kraju teške demencije (McKhan i sar., 2011)

1.1.1.1.1. Demencija u AB - klinički sindromi

Dijagnoza AB podrazumeva šunjajući početak i postepenu progresiju deficita u bar dva kognitivna domena od kojih je jedan, najčešće pamćenje, do stepena koji onemogućava funkcionisanje u svakodnevnim životnim aktivnostima. Kasnije su u dijagnostičke kriterijume uključeni i in vivo biomarkeri procesa bolesti kao i genetski podaci. Novi kriterijumi ponuđeni od McKhann-a i sar (2011) prave razliku između nivoa sigurnosti, sa kategorijama verovatne i moguće AB, kao i verovatne i moguće AB sa in vivo potvrdom patofiziološkog procesa karakterističnog za AB i/ili genetskom potvrdom.

Klinička dijagnoza AB takođe može biti sporadična (većina slučajeva) ili familijarna. Sporadična forma AB je predominantno varijanta sa kasnim početkom, javlja se posle šeste ili sedme decenije života, dok se familijarna AB obično pojavljuje ranije. Među osobama obolelim od AB, procenjuje se da oko 1 - 5% predstavlja varijantu sa ranim početkom (Reitz i sar., 2011). To je genetski kompleksna bolest u kojoj samo 10 - 20% osoba sa ovim stanjem ima jasnu

porodičnu istoriju nasleđivanja. Geni koje se uobičajeno smatraju odgovornim za nastanak AB sa ranim početkom su PSEN1 i PSEN2 i APP (Joshi, Ringman, Lee, Juarez i Mendez, 2012).

I Tipična AB - Sporadična forma AB sa kasnim početkom je tipičan predstavnik AB sindroma. Amnestički BKP, definisan kao izolovane teškoće u usvajanju novih epizodičkih sećanja, sa očuvanom samostalnošću u svakodnevnom funkcionisanju (Albert i sar., 2011), predstavlja prvu kliničku prezentaciju tipične - amnestičke varijante AB (McKhann i sar., 2011). Uopšteno, tipična AB je određena istaknutim deficitom epizodičkog pamćenja koji reflektuje proces neurodegeneracije limbičkog sistema i medijalnog temporalnog režnja. U neuropsihološkom ispitivanju mogu se registrovati i pridruženi deficiti kao što su redukcija kapaciteta semantičke fluentnosti, te akalkulija i vizuospacijalna disfunkcija, lokalizovane u parijetalnom režnju. Noradregergički i holinergički deficiti su primarni i utiču takođe i na raspoloženje kao i na funkcije frontalnog režnja, sa smetnjama u sferi pažnje i koncentracije. Rana i istaknuta uključenost drugih kognitivnih domena, osim pamćenja, sugeriše mogućnost atipične varijante AB.

II Atipična varijanta AB - U ovoj varijanti deficiti u govoru, vizuelnom procesiranju, egzekutivnim funkcijama i ponašanju konstituišu prve prepoznatljive simptome koji često prepravaju blage smetnje u epizodičkom pamćenju u početnom stadijumu bolesti. Ove fokalne kortikalne prezentacije pojavljuju se češće kod pacijenata sa AB sa ranim početkom (Mendez, Lee, Joshi i Shapira, 2012).

Tri detaljno opisana sindroma - logopenička varijanta primarne progresivne afazije (LPPA), posteriorna kortikalna atrofija (PKA) i bihejvioralno - disegzekutivna AB počinju u donjem parijetalnom režnju ili gornjem temporalnom girusu, parijetookcipitalnom režnju i frontoparijetalnoj neuronskoj mreži gde se može videti najviše atrofičnih promena. Kako je LPPA afazični sindrom. Najraniji i najviše iscrpljujući simtom je oštećenje u govoru, čak i u prisustvu drugih deficita, uključujući epizodičko pamćenje (Mesulam i sar., 2008a; 2008b; Gorno - Tempini i sar., 2011). Najčešće se vidi anomija u vidu teškoća prizivanja reči, sa učestalim pauzama, zastojsima i gubitkom fluentnosti u spontanom govoru. Karakteristične simplifikacije, supstitucije i cirkumlokucija u govoru, upotreba pokaznih zamenica i nespecifičnih imenica kao što je "stvar", postaju sve prisutnije kako govor postaje neprecizniji. Ograničenje u slušnoj radnoj memoriji može usloviti teškoće u ponavljanju i razumevanju dužih

rečenica. Prisutne su i fonemske parafazije koje obuhvataju reči fonemski slične ali semantički različite od ciljnog pojma.

Na početku bolesti, uobičajena, manja konverzacija može zvučati neupadljivo, ali deficiti postaju očigledni u situacijama pretraživanja manjefrekventnih reči. Sa napredovanjem bolesti, pacijenti počinju ispoljavati teškoće karakteristične za druge afazije, kao i deficite verbalnog epozodičkog pamćenja, tipične za limbičku varijantu AB. Atrofija i hipoperfuzija ili hipometabolizam u posteriornom perisilvijevom regionu i/ili parijetalnom režnju na MRI, SPECT i PET podržavaju prethodnu dijagnozu (Spinelli i sar., 2017). Pored toga, biomarkeri (CST i PET) imaju visoku vrednost u potvrdi dijagnoze, kao i u razlikovanju LPPA od jezičkog sindroma u okviru FTD koji je znatno ređe uzrokovan patologijom AB (Spinelli i sar., 2017).

Posteriorna kortikalna atrofija (PKA) - istorijski se odnosila na vizuelnu varijantu AB (Benson, Davis i Snyder, 1988; Crutch i sar., 2013), uključuje brojne znakove i simptome koji reflektuju degeneraciju parijetookcipitalnog i ponekad posteriornog temporalnog režnja. Deficiti uključuju oštećenje vizuelnog procesiranja višeg reda, kao što je vizuelna agnozija, apraksija oblačenja, aleksija, elemente Balintovog i Gerstmanovog sindroma, ideomotorna apraksija i prozopagnozija. Neki pacijenti vremenom razviju i kortikalno slepilo. Nasuprot tome, oštećenja u sferi pamćenja i verbalne fluentnosti su tipično manje izražena. Očuvan uvid u stanje može doprineti razvoju depresije kod bolesnika.

Posteriorna kortikalna atrofija i demencija sa Levijevim telima zahvataju posterioarne regione korteksa i zbog toga se manifestuju sličnim promenama u funkciji vizuelnog procesiranja višeg reda. Ipak, ova stanja se pre svega razlikuju s obzirom na tipično doba nastanka, ali i druge kriterijume. Pojava simptoma u posteriornoj kortikalnoj atrofiji uobičajeno se dešava u petoj ili šetoj deceniji života, ranije nego u demenciji sa Levijevim telima, koja predstavlja tipičnu demenciju kasnog početka. AB je najčešća patologija udružena sa posteriornom kortikalnom atrofijom, mada su prijavljeni i slučajevi Levijevih tela, priona i primarne tau patologije.

Bihevioralno - disegzekutivna varijanta AB (Ossenkoppelle i sar., 2015b) se takođe odnosi na frontalnu varijantu AB. To je sindrom koji se prezentuje sa predominantnim bihevioralnim izmenama i egzekutivnom disfunkcijom (Mez i sar., 2013). U bihevioralnoj podvarijanti morfometrijske studije su pokazale temporoparijetalnu atrofiju sa relativnom očuvanošću sive mase frontalno. Bihevioralna varijanta može lako biti zamenjena mogućom bihevioralnom varijantom FTD, ali, u prvoj su promene manje izražene i ograničenog su obima.

Iako pojava mnestičkog deficita može kasniti za izmenama u ponašanju, on se ipak pojavljuje ranije nego u sporadičnoj varijanti FTD (Ossenkoppele i sar., 2015b). Ova nejasna granica razlog je grešaka u dijagnozi između ova dva entiteta koje se kreću između 10-40% (Rabinovici i sar., 2011).

III - Autozomno - dominantna varijanta AB (ADAB)- Smatra se da prekomerna produkcija amiloida uzrokovana mutacijom u APP, PSEN1 ili PSEN2, predstavlja ključni aspekt patofiziologije autozomno - dominantne varijante AB. Ovaj entitet je na veoma složen način povezan sa određenim komplikacijama koje su prevaltnne u ADAB, uključujući cerebralnu amiloidnu angiopatiju i povezana mikrokrvarenja, progresivnu bolest bele mase i mikroinfarkte. Iako nekognitivne manifestacije bolesti pogađaju samo jedan deo bolesnika sa ADAB (Tang i sar., 2016), njihov broj je ipak veći nego u sporadičnoj varijanti AB sa ranim početkom (Joshi, Ringman, Lee, Juarez i Mendez, 2012). Osim ranog javljanja, teške amnezije i porodičnog opterećenja, pojave kao što su psihijatrijski simptomi (uključujući halucinacije i deluzije), parkinsonizam, kompromitovan hod, pseudobulbarna oštećenja i rana pojava mioklonusa su registrovani kod nosilaca mutacije (Joshi, Ringman, Lee, Juarez i Mendez, 2012). Uopšteno do danas prikazani fenotipovi ADAB su veoma varijabilni, moguće kao posledica drugih genetskih modifikacija koji deluju na molekularne efekte produkata mutiranih gena.

1.1.1.1.2. Faktori rizika

Postoji veći broj faktora rizika za nastanak AB koji mogu delovati samostalno ili udruženo. Smatra se da je glavni faktor rizika za nastanak bolesti starost, a rani početak bolesti (pre 60 godine života) je redak i javlja se samo u oko 5 - 10% bolesnika (Burke i Morgenlander, 1999). AB ranog početka je obično porodična i vezana za nasledne mutacije.

U autozomno dominantnoj formi AB mutacije u genima značajnim za pojavu bolesti, uključujući amiloidni prekursor proteina (APP), presenilin-1 (PSEN1) i presenilin-2 (PSEN2) direktno doprinose povećanju produkcije A β 42, amiloidnih formacija i inflamaciji (Bertram, Lill i Tanzi, 2010; Bateman i sar., 2012). Sporadična forma AB je genetski složena bolest, čiji je snažan monogeniski faktor apolipoprotein E ϵ 4 alel (APOE ϵ 4): osobe homozigoti za ovaj alel imaju i do 15 puta veću verovatnoću za razvoj AB u poređenju sa osobama koji su heterozigoti i

kod kojih je trostruka verovatnoća (Farrer i sar., 1997). Studije genomske povezanosti su identifikovale preko 20 rizičnih i protektivnih genetskih varijeteta, sa skromnim individualnim efektom (Chouraki i Seshadri, 2014). Noviji radovi bazirani na podacima iz genotipa i dobijeni na preko 70000 pacijenata sa AB kao i odgovarajućih starosno ujednačenih kontrola su pokazali da poligeniski hazard skor sačinjen od rizičnih genotipova i APOE statusa može predvideti za starost specifičan rizik za razvoj AB (Desikan i sar., 2017).

Osim starosti, pozitivnog porodičnog opterećenja za AB, kao faktori rizika za razvoj bolesti, izdvojeni su i cerebrovaskularna bolest i sa njom udruženi faktori (uključujući hipertenziju i dijabetes), hronična inflamacija, obstruktivna apneja u spavanju, traumatska povreda mozga i nizak edukativni nivo (Baumgart i sar., 2015, Osorio i sar., 2015). Zapravo, brojni noviji eksplanatorni modeli sugerišu mogućnost da vaskularna bolest i neleženi inflamacioni procesi predstavljaju rane faktore rizika u patofiziologiji koja vodi ka AB (Iturria-Medina i sar., 2016). Sami mehanizmi vaskularne bolesti, posebno bolesti malih krvnih sudova mozga i neurodegeneracija karakteristična za AB su veoma isprepleteni i još nedovoljno rasvetljeni (Haight i sar., 2013).

U poslednje dve dekade mnogi faktori rizika koji su uticali na prevalencu i težinu bolesti su dobili na značaju i ulažu se veliki naponi u pravcu njihove modifikacije. Pобољшanje zdravlja mozga na populacionom nivou na temelju promovisanja eliminisanja faktora rizika predstavlja, unekoliko, indirektnu potvrdu njihovog doprinosa bolesti. Noviji podaci dobijeni u istraživanjima u Evropskim zemljama, zagovornicama pomenutih programa, su pokazali značajane promene. U Velikoj Britaniji je, tokom dve dekade praćenja, registrovan pad incidence demencije od 20% u populaciji, prevashodno među muškarcima svih starosnih grupa - kategoriji sklonijoj rizičnom ponašanju (Matthews i sar., 2016).

Značajne promene su promovisane i u sferi obrazovanja u smislu produženja trajanja i uticaja na njegov kvalitet u smislu njegovog potencijalnog učinka na očuvanje kognicije. Iako su podaci i potvrde iz istraživanja uticaja pomenutih faktora u izvesnoj meri limitirani jer zahtevaju decenije i višegeneracijska praćenja i poređenja, dosadašnje procene sugerišu da oni mogu biti preventabilni i do 30% umanjiti rizik od nastanka bolesti (Northon, Matthews, Barnes, Yaffe i Brayne, 2014).

Pored toga postoji i čvrsta i kontinuirana potvrda iz istraživanja kao i prakse da uticaj kognitivne i fizičke aktivnosti, te socijalna uključenost deluju protektivno, ali i kompenzatorno u

slučaju postojanja neuropatološkog procesa u mozgu (Valenzuela Brayne, Sachdev, Wilcock i Matthews, 2011; Valenzuela i sar., 2012; Marrioni i sar., 2012). Sprovedene su velike promene u mnogim, pre svega ekonomski razvijenijim zemljama zapada, u smeru uticaja na pomenute činioce što se dovodi u vezu sa nalazima kognitivnog oporavka na populacionom nivou i što navodi na zaključak da se na pojavu demencije ili barem na njenu težinu i tok u generacijskim kohortama ipak može donekle uticati, odnosno menjati.

1.1.1.1.3. Biomarkeri

Najčešće korišćeni in vivo biomarkeri AB neuropatologije su nivoi A β 42, tau i fosforilisani tau u cerebrospinalnoj tečnosti (CST). Smanjenje A β 42 u CST se može registrovati u ranim stadijumima bolesti, pre jasnog ispoljavanja neurodegenerativnih promena i može prethoditi porastu fosforilisanog tau u CST godinama unazad (Jack i sar., 2013) ili čak i nekoliko dekada u slučaju autozomnu dominantnih formi AB (Bateman i sar., 2012). Među različitim kombinacijama biomarkera koje se ispituju, odnos A β 42 i A β 40 pokazuje najbolju korelaciju sa depozicijom amiloida u stadijumu BKP i najvišu dijagnostičku preciznost za AB u odnosu na ostale demencije (Janelidze i sar., 2016).

Dijagnoza AB može sa sigurnošću biti postavljena samo nakon smrti pacijenta, mada napredak u strukturalnom i molekularnom neuroimidžingu sve više otvara mogućnost da se to ostvari još za života pacijenta (Ewers i sar., 2015; Tosun i sar., 2017). Nekoliko liganda za tau na PET u stom smilsu obećavaju, jer preuzimanje "tracer-a" prati predviđenu topografiju Braak-ovih stadijuma NFK u AB (Schwarc i sar., 2016). Ipak, danas je klinički dostupan samo PET za amiloid koji koristi takozvane F-tracere (florbetapir, flutemetamol i florbetaben) (Wang i sar., 2004). Studije na ispitanicima sa autozomno dominantnom formom AB su sugerisale da je nivo A β 42 u CST senzitivniji pokazatelj nego PET amiloida koji se može detektovati čak jednu dekadu kasnije u odnosu na A β 42 u CST (Bateman i sar., 2012).

Strukturalni MRI i F-FTG-PET su topografske metode značajne u proceni neurodegeneracije i neuralne disfunkcije (na primer gubitka sinapsi). Kao prethodnica atrofiji, hipometabolizam karakteristično zahvata medijalni temporalni i medijalni parijetalni (prekuneus) lobus, posteriorni cingulatni korteks i temporoparijetalni asocijativni korteks (Gariboto i sar., 2017). U tipičnoj amnestičkoj varijanti AB, atrofija se najpre registruje u medijalnom

temporalnom režnju, postepeno, sa progresijom bolesti, zahvatajući šire oblasti temporoparijetalnog korteksa (Ten Kate i sar., 2017). Ipak, nalazi dobijeni pomoću biomarkera, ponekad mogu biti u suprotnosti sa kliničkom slikom: čak tipičan "progresivni" amnestički tip AB može biti udružen sa negativnim biomarkerima amiloida (Chetelat i sar., 2016).

Posmatrano iz kliničke perspektive, biomarkeri bi trebali biti korišćeni na način da doprinesu dobijanju pouzdanije kliničke dijagnoze ili da se odredi stadijum bolesti, s tim da njihova tumačenja moraju biti uslovljena kliničkim fenotipom, obzirom na dokaze da se upotrebljivost biomarkera u kliničkom radu smanjuje sa starošću pacijenata, kao što incidenca asimptomatske AB neuropatologije raste dramatično od 70-te godine života (Jansen 2015; Ossenkoppele 2015). Dakle, biomarkeri su najkorisniji u dijagnostici AB sa ranim početkom ili kod prisustva atipičnih ispoljavanja, kao što je brza progresija, prominentni bihejvioralni simptomi ili motorna disfunkcija. U demenciji sa kasnim početkom strukturalni neuroimidžing (MRI i CT) ostaje koristan u određenju drugih faktora, kao što je vaskularna bolest i u proceni prisustva alterantivne patologije kao što su infarkti i malignitet (Jansen i sar., 2015; Ossenkoppele i sar., 2015).

1.2. Blagi kognitivni poremećaj

Rano prepoznavanje AB određuje terapijske mogućnosti i efikasnost praćenja obolelog, zbog čega se interes naučne i stručne javnosti poslednjih godina usmereva na preklinički stadijum bolesti u okviru kog je važno identifikovati osobe sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP), posebno onih kod kojih će promene u kogniciji vremenom evoluirati u demenciju u sklopu AB (Palmqvist i sar., 2012).

Koncept BKP prvi put je predstavio Petersen kao granično ili tranzitivno stanje između normalnog starenja i demencije, ili specifičnije AB (Petersen, 1995). Predloženi dijagnostički kriterijumi koji definišu kognitivni pad su uključili: a) žalbe na smetnje pamćenja, b) normalno funkcionisanje u aktivnostima svakodnevnog života c) očuvanost opštih kognitivnih kapaciteta, d) gubitak pamćenja veći nego što je očekivano za odgovarajuće životno doba, e) odsustvo demencije (Petersen, Smith, Waring i sar., 1997).

Danas je jasno da se BKP odnosi na heterogeno stanje koje, u sadašnjem trenutku, definiše 16 različitih klasifikacija (Petersen i sar., 1999; Petersen, 2004., Winblad i sar., 2004;

Matthews, Stephan, McKeith, Bond i Brayne, 2008). Osim prisustvom opštih preduslova, BKP se određuje još i prema kriterijumu amnestički / neamnestički, u zavisnosti od postojanja klinički značajnog oštećenja pamćenja koji istovremeno ne ispunjava uslove za postavljanje dijagnoze demencije. Odsustvo memorijskog deficita i postojanje blagog pada u drugim kognitivnim domenima je preduslov za postavljanje dijagnoze "BKP u drugim kognitivnim domenima" ili "neamnestički BKP" (Petersen, 2011). Vremenom osobe sa BKP postepeno mogu ispoljiti progresivni kognitivni pad i/ili promene u ličnosti i ponašanju, a takođe su pod povećanim rizikom za razvoj demencije sa stopom od 10 - 12% za godinu dana (Petersen, Smith, Waring i sar., 1999).

Procenjuje se da će 22% osoba starijih od 70 godina ispoljiti kognitivne smetnje u odsustvu demencije (Plassman i sar., 2008). U zavisnosti od primenjenog kriterijuma, prevalenca BKP sa smetnjama u sferi pamćenja i odsustvom kognitivnog pada karakterističnog za demenciju kao osnovnim preduslovom za postavljanje dijagnoze, u populaciji varira između 0.1 i 42% (Stephan, Matthews, McKeith, Bond i Brayne, 2007). Kada je reč o bolesnicima iz Srbije, prema dostupnim podacima iz Centra za poremećaje pamćenja i demencije Klinike za neurologiju KCS od postojećeg broja pregledanih osoba 44 % je nakon sprovedenih procedura ispunilo uslove za postavljanje dijagnoze BKP (Salak-Đokić, Stojkovic, Mandic - Stojmenovic i Stefanova, 2018).

Dijagnostikovanje BKP u situaciji postojanja vrlo diskretnih promena je vrlo delikatno. U takvim situacijama potrebno je dokumentovati prisustvo kognitivnog pada podacima iz medicinske istorije ili rezultatima primenjenih neuropsiholoških testova (Petersen i sar., 2001).

Uobičajeno prepoznavanje i procena ispitanika sa suspektnim kognitivnim oštećenjem zahteva primenu kratkog testa kognitivnih funkcija ili upitnika koji se zadaje informantu - pratiocu, ili pak oba instrumenta (Arevalo - Rodriguez i sar., 2014). Preporučena kratka kognitivna evaluacija obično podrazumeva papir-olovka testove koji su laki za primenu, traju do desetak minuta, najvećim delom zahvataju egzekutivne funkcije i obezbeđuju objektivni skor. Međutim, primena testova ovog tipa je korisna u detekciji osoba kojima je potrebna detaljna i ekstenzivna neuropsihološka evaluacija, što indikuje niska vrednost finalnog skora (Boustani, Peterson, Hanson, Harris i Lohr, 2003). Ipak njihova vrednost u primeni u proceni kognitivnog statusa kod osoba sa BKP izolovano od detaljnije neuropsihološke procene se pokazala kao vrlo diskutabilna, već u dijagnostičkoj fazi, a još više u pokušaju predviđanja evolucije detektovanih

promena. Posebno se to odnosi na široko primenjivan "papir - olovka" test, poznat kao Mini Mental test (engl. *Mini Mental State Examination*, dalje MMSE) čija se inicijalna dijagnostička preciznost izražena kroz senzitivnost, kreće u rasponu od 27% (Devanand i sar., 2008) do 89% (Buchhave i sar., 2008) i specifičnost u rasponu od 32% (Buchhave i sar., 2008) do 90% (Devanand i sar., 2008).

1.3. Progresija BKP u demenciju

American Academy of Neurology (AAN) je 2001. preporučila da pacijenti sa BKP moraju biti evaluirani i praćeni u skladu sa rizikom za progresiju u pravcu demencije bilo pomoću detaljnog opšteg testiranja ili pak kratkog kognitivnog skrininga (Petersen i sar., 2001). Takođe, National Institute on Aging (NIA) i Alzheimer's Associations (AA) su 2011. izdale saopštenje da longitudinalna potvrda progresivnog kognitivnog opadanja može podržati dijagnozu BKP u sklopu AB i omogućiti procenu potencijalne koristi od rano započetog tretmana (Albert i sar., 2011).

Podaci pokazuju da godišnje 5 - 15% osoba sa BKP progredira u pravcu demencije (Bruscoli i sar., 2004; Mitchel i sar., 2008). Takođe, između 45 i 50% osoba sa amnestičkim tipom BKP (aBKP) je u toku trogodišnjeg praćenja razvilo AB (Albert i sar., 2011).

Pokušaji prevencije demencije su, između ostalog, delom orijentisani i u pravcu prepoznavanja faktora rizika za progresiju iz stanja BKP u demenciju. U tom smislu izdvaja se dijabetes koji povećava rizik za konverziju od amnestičkog BKP u AB (Li i sar., 2011), (Li i sar., 2012) pri čemu je prvo istraživanje pokazalo da su bolesnici podvrgnuti lečenju dijabetesa bili pod manjim rizikom za progresiju kognitivnog pada u pravcu demencije. Dijabetes i metabolički sindrom su povezani sa aterosklerotskim promenama i infarktima mozga, kao i toksičnim dejstvom glukoze koja uzrokuje mikrovaskularne abnormalnosti. Hiperinsulinemija, ključni simptom dijabetesa tipa 2 je povezan sa kognitivnim padom i AB, najverovatnije posredovan vaskularnim promenama i mogućim direktnim efektom na mozak (Luchsinger i sar., 2004). Insulinski receptori na mozgu su najvećim delom zastupljeni u hipokampusu i kori mozga, a insulin blokira razgradnju beta amiloida, što je glavni produkt patološkog procesa u AB (Luchsinger i sar., 2004).

Srodni mehanizmi se nude kao objašnjenje nalaza revijalnog istraživanja prema kojima je mediteranski način ishrane prediktor smanjenja rizika za konverziju amnestičkog BKP u AB (Scarmeas i sar., 2009.). Autori pomenutog istraživanja dobijene nalaze dovode u vezu sa smanjenjem broja vaskularnih faktora rizika, sa redukcijom plazma glukoze i nivoa insulina u serumu, insulinskom rezistencijom, markerima oksidativnog stresa i inflamacije. Istraživanja takođe pokazuju da su viši nivoi folata prediktori manjeg rizika za konverziju bilo kog tipa BKP u bilo koju demenciju kao i manje izražene atrofije temporalnih režnjeva mozga (Blasko i sar., 2012). Istraživanje Sharp i sar., (2011) čiji je cilj bilo ispitivanje prediktora u opštoj populaciji, je pokazao da hipertenzija smanjuje rizik od vaskularne demencije, navodeći čak podatak da samo vrlo mali broj istraživanja registruje vaskularnu demenciju kao krajnji ishod stanja. Srednje životno doba, ali ne starije, ukupni nivo holesterola, su predktori razvoja AB ako i bilo kog drugog tipa demencije u opštoj populaciji (Anstey, Lipnicki i Low, 2008), pa tako regulacija i kontrola hiperholesterolemije i mogućih drugih vaskularnih faktora rizika kao intervencije mogu biti efikasne samo ukoliko se primenjuju pre nastanka BKP. Istraživanje Apostolova i Cummingsa (2008) je pokazalo da tri četvrtine osoba sa BKP imaju prisutne neuropsihijatrijske simptome, najčešće depresiju, anksioznost, apatiju i iritabilnost te autori zaključuju da su pomenuti simptomi značajni prediktori moguće konverzije BKP u demenciju. Neuropsihijatrijski simptomi mogu biti etiološki faktori demencije, na primer putem aktivacije neuroendokrine osovine, ili mogu delovati sinergistički sa biološkim faktorima, na primer genetskom predispozicijom. Bilo koji od pomenutih pretpostavljenih relacija sugerišu zaključak da zbrinjavanje neuropsihijatrijskih simptoma, teoretski, može odložiti nastanak demencije. S druge strane, prisustvo neuropsihijatrijskih simptoma može biti pokazatelj mnogo ozbiljnije patologije (Geda i sar., 2013). Izraženost patoloških procesa u anteriornom cingulumu kod osoba sa BKP i AB je povezano sa iritabilnošću, agitacijom, disforijom, apatijom i poremećajima noćnog ponašanja (Tighe i sar., 2012). Poremećaj serotoninergičke trasmisije je od posebnog značaja za manifestaciju neuropsihijatrijskih simptoma, uključujući depresiju i agresivnost (Smith i sar., 2009). Cooper, Sommerlad, Lyketsos i Livingston, (2015) u revijalnoj analizi epidemioloških i kliničkih istraživanja pokazuju da je u prvim dokazano da su simptomi depresije prediktori konverzije iz stanja BKP u demenciju, dok su podaci iz kliničkih studija nekonzistentni. Takođe, isti autori navode da su i u opštoj populaciji afektivni poremećaji prodromalni simptom, ali i faktor rizika za nastanak demencije, što jednako potvrđuju i epidemiološka kao i klinička

istraživanja. Često istican faktor - dužine formalne edukacije, u analizi Cooper-a Sommerlad, Lyketsos i Livingston (2015) se ne pokazuje kao prediktor konverzije iz stanja BKP u demenciju. Naime, dok pojava BKP može biti odložena kod osoba sa dostignutim višim obrazovnim nivoom, kada je jednom uspostavljena dijagnoza BKP, progresija stanja u pravcu demencije neće biti bitnije odložena.

U predikciji konverzije BKP u demenciju tipa AB značajno mesto zauzimaju biomarkeri patofizioloških promena. Međutim, zbog porasta prevalence demencija kao i činjenice da pomenute dijagnostičke metode nisu podjednako dostupne na svim nivoima zdravstvene zaštite, malo je verovatno da će analize promena u biomarkerima u skorije vreme postati deo standardne dijagnostičke procedure (Palmqvist i sar., 2012). Još važnije, novije sprovedene komparativne analize su pokazale da neuropsihološki testovi, prva linija ispitivanja i ekonomski dostupnije dijagnostičko sredstvo, takođe mogu predvideti rizik od razvoja demencije iz BKP (Weiner i sar., 2012) i pri tom su dovoljno osetljivi da, primenjeni u kombinaciji sa biomarkerima ne doprinose značajnijem povećanju tačnosti predviđanja (Devanand i sar., 2008; Ewers i sar., 2015; Richard, Schmand, Eikelenboom i Van Gool, 2013).

Istraživanja na pacijetima sa autozomno dominantnim tipom bolesti i populacione studije koje su pratile pacijente ili retrospektivno analizirale njihove kognitivne kapacitete, odnosno učinak na testovima, su sugerisale zaključak da patološki proces počinje čak 10 do 15 godina pre nego što se postavi dijagoza bolesti (Amieva i sar., 2008; Bateman i sar., 2012). U tom smislu brojne studije su se bavile pokušajem identifikovanja ranih kognitivnih markera i posebno onih koji će biti pokazatelji buduće progresije u pravcu demencije. Ove studije su počivale na longitudinalnom dizajnu u kom su ispitanici sa BKP testirani na početku, nakon postavljanja dijagnoze, setom kognitivnih mera, a potom ponovo nakon izvesnog vremena, pri čemu je cilj bio identifikovati osobe - progresore nasuprot neprogresorima. U tu svrhu najčešće je korišćena regresiona analiza da bi se utvrdilo da li testovni učinak ostvaren inicijalno zaista može da predvidi kliničku progresiju u pravcu demencije. Međutim, dosadašnji revijalni radovi su pokazali da je prediktivna tačnost testova prikazana u literaturi ekstremno varijabilna (Belleville i sar., 2014) što, prema istim autorima, može biti posledica brojnih faktora, uključujući ispitivani kognitivni domen, dužinu perioda praćenja ili karakteristike samih pacijenta.

Važno pitanje je do koje mere različiti kognitivni domen determinišu opštu prediktivnu tačnost, senzitivnost i specifičnost. Na primer, opšteprihvaćena je pretpostavka da su

potpomognuto prisećanje (Dubois i sar., 2007) ili odloženo pamćenje (Albert i sar., 2011), kao najprihvaćeniji klinički kriterijumi, u BKP najviše pogođeni. Potvrdu prethodnom dale su studije koje su ispitivale individualne domene, odnosno prediktivnu vrednost testova dizajniranih za procenu pojedinih kognitivnih funkcija, su pokazale da testovi verbalnog epizodičkog pamćenja imaju vrlo visoku prediktivnu tačnost sa senzitivnošću koja se kreće u rasponu od 0.92 do 1.0. i specifičnošću od 0.83 do 0.94 (Kluger, Ferris, Golomb, Mittelman i Reisberg, 1999; Eckerstrom i sar., 2013; Irish, Lawlor, Coen i O'Mara, 2011). Međutim, još uvek je otvoreno pitanje uloge ne-memorijskih domena u ranoj dijagnozi. Neke studije su pokazale da radna memorija, egzekutivne funkcije i jezik mogu biti narušene u BKP (Belleville, Chertkow i Gauthier 2007; Joubert i sar., 2008; Saunders i Summers, 2010). Međutim pomenute studije su dizajnirane kao cross-sectional grupna poređenja zbog čega je nejasno da li su, u njima ispitivani testovi dovoljno osetljivi da predvide nastanak demencije i na individualnom nivou.

U vezi sa prethodnim je i pitanje uticaja faktora starosti na prediktivnu vrednost pojedinih testova. Starost je važan činilac, s obzirom na činjenicu da je starenje samo po sebi direktno povezano sa kognitivnim deficitima u pojedinim domenima i zbog činjenice da je mešovita demencija mnogo češća među starijom populacijom. Stoga, starije životno doba može biti u vezi sa većom prediktivnom tačnošću ali, kada je reč o testovima koji ispituju ne-memorijske domene, prema podacima Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau, (2017), to je samo u slučaju testova egzekutivnih funkcija.

U određenju prediktivne moći kognitivnih testova od velikog značaja je i dužina perioda praćenja. Studije sa kraćim periodom praćenja nose rizik da se kao stabilni pacijenti, odnosno neprogresori identifikuju osobe koje, u dužem periodu, mogu progredirati u demenciju, odnosno imaju veću verovatnoću da budu pogrešno klasifikovani kao nedementni. U prilog ovom govore studije Gallagher-a i sar., (2010), Sarazina i sar., (2007) i Venneri i sar., (2011) koje su trajale između 31 i 36 meseci, i koje su u predikciji konverzije pokazale visoku senzitivnost testova semantičke fluentnosti - od 0.57 do 0.97 kao i testova imenovanja - od 0.44 do 0.85. Dovoljno dug period praćenja može poslužiti kao pokazatelj koliko je pacijent, u trenutku testiranja, daleko od dijagnoze, a sam zadatak da li je korisniji u postavljanju dijagnoze - kao rani marker bolesti ili pak pokazatelj potencijalne buduće konverzije (Venneri i sar., 2011).

1.4. Kognitivna procena BKP i AB

U evaluaciji kognitivnih promena karakterističnih za AB i BKP u odnosu na normalno starenje neuropsihološko ispitivanje danas ima primat u odnosu na sve ostale metode (IVAB, 2013). Kada se govori o kogniciji kao kriterijumu za postavljanje dijagnoze BKP važno je ustanoviti da li postoji objektivna potvrda kognitivnog pada i, ukoliko je to slučaj, stepen potvrđenog deficita. Neuropsihološko testiranje je najsigurniji način dobijanja objektivne procene vrste i stepena kognitivnog oštećenja ispitanika. Učinak na odgovarajućim testovima koji odstupa između 1.5 i 1.0 z-vrednosti, u odnosu na prosečnu vrednost dobijenu na edukativno, starosno i kulturološki odgovarajućoj grupi ispitanika, smatra se tipičnim za BKP (Albert i sar., 2011).

Neuropsihološko testiranje je, takođe, od primarnog značaja upravo u dijagnostici BKP, s obzirom na subjektivnost (samo)procene informanta, koja upravo iz tog razloga često ne odražava realno širinu i dubinu deficita, ali i zbog delikatnosti kognitivnih promena koje, čak i kada su objektivno potvrđene, vrlo suptilne i kreću se ispod 2 z-vrednosti odstupanja od očekivanog. Kada govorimo o subjektivnosti žalbi, osim mnestičkih funkcija, funkcionisanje i drugih kognitivnih domena može biti kompromitovano kod osoba sa BKP zbog čega je neophodno i njih evaluirati. To uključuje: egzekutivne funkcije (planiranje, rešavanje problema, rezonovanje, fleksibilnost mišljenja..), jezik (imenovanje, fluentnost, ekspresivni i produktivni govor, razumevanje), vizuospacijalne sposobnosti, kontrolisanu pažnju (jednostavnu i podeljenu), praksiju. Ekstenzivno, multidomensko ispitivanje se preporučuje i u situacijama kada pacijent, odnosno pratilac naglašava izolovane mnestičke smetnje i/ili se one verifikuju odgovarajućim specijalizovanim testovima. Razlog tome leži u činjenici da mnestički deficit najčešće dominira i u velikoj meri maskira eventualno prisustvo deficita u drugim kognitivnim domenima. Ukoliko pak, takva evaluacija nije praktično moguća, onda kognitivni status može biti procenjen i pomoću jednostavnih neformalnih tehnika. Na primer, ispitivač može zahtevati da pacijent upamti jedno imaginarno ime, prezime i adresu, a potom, nakon kraćeg odlaganja da to i ponovi, ili pak, da ispitivač prikaže i pred ispitanikom ostavi na različitim mestima u prostoriji tri prezentovana predmeta, a da od ispitanika zahteva da se priseti njihovih imena i pozicija nakon kraćeg odlaganja. Pomenuti pristupi su relativno jednostavni za primenu tokom uobičajene posete lekaru i obezbeđuju određene rezultate ali, važno je naglasiti, ovi testovi ipak

neće biti dovoljno osjetljivi na diskretne promene u kognitivnom funkcionisanju kakve se dešavaju tokom BKP, pa se lako može desiti da rezultati budu shvaćeni kao normalan nalaz. U idealnim okolnostima preporučuje se longitudinalno neuropsihološko praćenje pacijenta kako bi se obezbedila evidencija progresivnog opadanja u kogniciji kao dokaz primarnog BKP zbog AB. Smisao ovakvog pristupa je većoj mogućnosti dobijanja precizne dijagnoze, koja će dalje voditi ka boljoj proceni i mogućnosti izbora najprikladnijeg dostupnog tretmana.

Većina testova koji su danas u zvaničnoj upotrebi u dijagnostici AB i MCI su osjetljivi na individualne razlike u pogledu starosti, obrazovanja - prevažodno pismenosti, ali i dalje je potrebno raditi na njihovoj relijabilnosti, posebno kad je reč o kulturološkim varijacijama.

U kliničkoj praksi danas se koristi veliki broj neuropsiholoških testova koji se grubo mogu podeliti na dve grupe: testove namenjene opštem ispitivanju kognicije – tzv. *opšti dijagnostički testovi*, i testove namenjene detaljnom ispitivanju pojedinih domena kognitivnog funkcionisanja kao što su: pažnja, pamćenje, fluentnost/egzekutivne funkcije, jezik i vizuospacijalne sposobnosti – tzv. *domenski orijentisani testovi*.

1.4.1. Opšti dijagnostički testovi

Ova grupa testova namenjena je grubom merenju više domena kognicije u kraćem vremenskom periodu (do 30 minuta). U ovoj klasi su i tzv. skrining testovi koji predstavljaju instrumente dizajnirane da procene kognitivnu funkciju ili više njih u vremenu do 10 minuta ili kraćem, ukoliko ih primenjuje profesionalno osoblje, ili do 20 minuta ukoliko ih primenjuje sam ispitanik ili drugi informant. Među najpoznatijim iz ove grupe su MMSE, danas i najviše korišćen instrument u skriningu demencije u kliničkim, istraživačkim i drugim uslovima (Folstein, Folstein i McHugh, 1975). MMSE je validiran test koji ispituje pamćenje, pažnju, orijentaciju, jezik i praksiju. Skorovi su rangirani od 0 do 30, pri čemu niži skorovi ukazuju na teže kognitivno oštećenje, a promena od 3 ili više poena u ukupnom skoru se uopšteno smatra klinički značajnom (Clark, Sheppard i Fillenbaum 1999). Sistematska procena dijagnostičke tačnosti MMSE daje kontraverzne podatke (Arevalo-Rodriguez i sar., 2014). Ipak, sve glasnjija su mišljenja da je primena MMSE u dijagnostici demencija problematična upravo zbog njegovih psihometrijskih ograničenja, kao što su izražen "efekat plafona", "efekat poda" i niska senzitivnost koja povećava verovatnoću netačne klasifikacije (Franco-Marina i sar., 2010;

Spenser i sar., 2013). Takođe, test nema dobre sposobnosti u proceni moguće konverzije iz BKP u AB u prilog čemu govore vrlo heterogeni podaci o senzitivnosti testa koja se kreće od 27% (Devanand i sar., 2008) do 89% (Buchhave i sar., 2008), kao i specifičnosti 33% (Buchhave i sar., 2008) i 90% (Devanand i sar., 2008) prema kojima bi u hipotetskoj kohorti od 100 ispitanika dijagnozom BKP čak 12 osoba bilo dijagnostički neprepoznato. Dakle, iako je MMSE test koji omogućava brzu i laku administraciju, zahteva male resurse i istovremeno pokriva više kognitivnih domena, važno je imati na umu da test ipak nije dizajniran da identifikuje rane stadijume demencije niti, eventualno, predvidi tok bolesti na duže staze. Iz tog razloga se insitira na njegovoj uslovnoj primeni samo kao uvodnog testa, u okviru ekstenzivne neuropsihološke baterije.

Jedan od testova koji se često predlaže kao dopuna MMSE-u je Test crtanja sata (engl. *Clock Drawing Test*, dalje CDT). CDT je jednostavan psihometrijski instrument, lako primenljiv u proceni više neuropsiholoških funkcija. Inicijalno predstavljen kao dobar test vizuokonstrukcione sposobnosti i indikator konstrukcione apraksije vezanih za lezije u parijetalnim regionima mozga (Freedman i sar., 1994). Konstrukciona apraksija se može pojaviti u sklopu mnogih neuroloških poremećaja, na primer kao sekvela moždanog infarkta, tako i u sklopu rane demencije i AB (Tuokko, Hadjistavropoulos, Miller i Beattie, 1992). Uopšteno, test se koristi u evaluaciji nekoliko kognitivnih domena koji mogu biti narušeni u AB: prostorna orijentacija, kratkoročno pamćenje, govor (razumevanje verbalne instrukcije), pažnja i koncentracija, apstraktno rezonovanje, planiranje (egzekutivne funkcije). To dalje ukazuje na moguću disfunkciju kortikalnih, subkortikalnih, anteriornih, posteriornih, levostranih i desnostranih regiona u hemisferama mozga, posebno parijetalnih, frontalnih i temporalnih regiona koji moraju da funkcionišu simultano i harmonizovano (Freedman i sar., 1994). Do danas je dizajnirano više od 15 kvalitativnih i kvantitativnih skala, različite kompleksnosti, namenjenih skorovanju postignuća na CDT (Shulman, Shedletsky i Silver, 1986; Sunderland i sar., 1989). U literaturi ne postoji konsenzus o tome koji sistem skorovanja je najadekvatniji za interpretaciju. Shulman, kreator popularnog, petostepenog kvantitativnog sistema ocenjivanja je prikazao prosečnu senzitivnost i specifičnost skale od 85% (Shulman, Shedletsky i Silver, 1986). Međutim, zbog nemogućnosti repliciranja njegovog istraživanja, konceptualni i metodološki prigovori ovom sistemu su ostali da važe do danas (Schramm i sar., 2002). Uprkos ograničenjima, nekoliko studija je pokazalo da sistem skorovanja predložen od Shulmana i sar.

(Shulman, Shedletsky i Silver, 1986), Mendeza i sar. (Mendez, Ala i Underwood, 1992) i Sunderland i sar. (1989) pokazuje veću dijagnostičku preciznost nego samo neuropsihijatrijsko ispitivanje, čak i u populacijama sa različitim kulturološkim zaleđem i obrazovnim nivoom (Shulman, 2000; Brodaty i Moore, 1997; Richardson i Glass, 2002). Test pokazuje zadovoljavajuće karakteristike u razlikovanju demencije u AB i kognicije zdravih osoba (Kato i sar., 2013), ali ne i u razlikovanju ispitanika sa BKP od zdravih osoba (Sager, Hermann, La Rue i Woodard, 2006). Vrednosti senzitivnosti variraju od 50% do 80% i specifičnosti od 65% do 90% (Yamamoto i sar., 2004). Međutim, u longitudinalnom istraživanju (Powlishta i sar., 2002), analiziran je učinak grupe od 75 pacijenata sa početnom do uznapredovalom demencijom. Pacijenti su činili 4 grupe: grupa I - 25 ispitanika sa vrlo blagom demencijom (CDR = 0.5), grupa II - 21 sa blagom demencijom (CDR = 1.0), grupa III - 14 osoba sa umerenom do teškom demencijom (CDR = 2.0 i 3.0), grupa IV - 15 zdravih osoba. Odgovori - učinak ispitanika je ocenjivan od strane dva nezavisna ispitivača pomoću šestostepene standardizovane skale a ista takva skala je korišćena i za evaluaciju u sledećoj, follow - up poseti. Dobijena je niska senzitivnost u identifikaciji osoba u ranom stadijumu demencije, što je imalo za implikaciju značajan broj lažno pozitivnih dijagnoza. Rezultati su evidentno kontradiktorni i nameću zaključak o potrebi daljih ispitivanja.

Poboljšanje u tom smislu predstavlja Addenbrooke's Cognitive Examination - ACE test (Mathuranath i sar., 2000) i njegova revidirana forma ACE-R (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold i Hodges, 2006). Prva verzija (ACE) kao kratka baterija testova je prvobitno predstavljena stručnoj javnosti 2000. godine (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz i Hodges, 2000) kao pokušaj poboljšanja nedostataka MMSE testa pre svega praktičnom ali i u teorijskom smislu. Cilj je bio prevazići psihometrijske slabosti MMSE dodavanjem više testova namenjenih ispitivanju pamćenja i vizuspacijalnih sposobnosti i uvođenjem testova koji ispituju egzekutivne funkcije. Nakon predstavljanja javnosti ACE postaje široko prihvaćen instrument u kliničkoj praksi, ali uprkos tome otkrivaju se izvesne slabosti koje su, u velikoj meri, prevaziđene dizajniranjem revidirane ACE skale poznate danas kao ACE-R (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold i Hodges, 2006).

Sadržaj pitanja u obe verzije testa kao i MMSE su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Sadržaj ajtema na testovima ACE, ACE - R i MMSE

	ACE	ACE-R	MMSE
Orijentacija: Vreme	5	5	5
Orijentacija: Mesto	5	5	5
Registracija	3	3	3
Pažnja/Koncentracija (Serijacija)	5	5	5
Odloženo prisećanje	3	3	3
Anterogradno pamćenje	28	19	
Retrogradno Pamćenje	4	4	
Verbalna fluentnost: Fonemska i Kategorijalna	14	14	
Jezik: Imenovanje	12	12	2
Jezik: Repeticija	8	8	4
Jezik: Razumevanje	5	4	1
Jezik: Čitanje	2	1	
Jezik: Pisanje	1	1	1
Vizuospacijalne sposobnosti: Ukršetni petouglovi	1	1	1
Vizuospacijalne sposobnosti: Kocka	1	2	
Vizuospacijalne sposobnosti: Crtanje sata	3	5	
Vizuoperceptivne sposobnosti: Brojanje tačaka	-	4	
Vizuoperceptivne sposobnosti: Fragmentisana slova	-	4	
Ukupan skor	100	100	30

Do danas je publikovan veliki broj radova koji su se bavili dijagnostičkom preciznošću ACE i ACE - R testova u različitim populacijama pacijenata korišćenjem originalnog kao i brojnih prevedenih verzija testa (Davies i Lerner, 2013; Mathuranath i sar., 2000; Garcia-Caballero i sar., 2006; Larner, 2007; Stockholm, Vogel, Johannsen i Waldemar, 2009; Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold i Hodges, 2006; Alexopoulos i sar., 2010; Yoshida i sar., 2012; Larner, 2013a). U pomenutim istraživanjima koja su se odnosila na prvobitnu ACE skalu, senzitivnost, kao jedan od pokazatelja njene tačnosti, odnosno sposobnosti da omogući identifikaciju osoba sa demencijom u odnosu na osobe bez demencije, se kretala od 91% (Garcia-Caballero i sar., 2006) do 100% (Larner, 2007), a specifičnost od 43% (Larner, 2007) do 94% (Stokholm, Vogel, Johannsen i Waldemar, 2009). Senzitivnost revidirane ACE - R skala se kretala od 92% (Alexopoulos i sar., 2010) do 99% (Yoshida i sar., 2012; Larner, 2013a), dok se specifičnost ACE - R instrumenta u dijagnozi demencija kretala od 44% (Larner, 2013a) do 99% (Yoshida i sar., 2012). ACE - R se pokazao kao validan test i u diferencijalnoj dijagnostici, odnosno u razlikovanju demencije od pseudodemencije, najčešće depresivnog

poremećaja, odnosno teže epizode depresije, koja se može javiti u kasnijem životnom dobu (Rotomskis i sar., 2015).

Razlike u pogledu psihometrijskih kvaliteta ACE i ACE - R skala su evidentne i mogu poticati iz više izvora, a najpre metodoloških, ali i tehničkih, kao što su pitanja prevoda i adaptacije ajtema testa, s obzirom na to da je ACE - R do danas preveden i validiran na više jezika (Davies i Larner, 2013), pitanja setinga u kojima se primenjuje (primarni ili sekundarni i tercijarni nivo ustanova zdravstvenog sistema), edukativne komparabilnosti uzoraka i sl. Uopšteno, ipak se može zaključiti da rezultati dosadašnjih ispitivanja metrijskih karakteristika daju prednost ACE-R u odnosu na MMSE u pogledu senzitivnosti i specifičnosti za kognitivna oštećenja u BKP, dok se u razlikovanju bolesnika sa demencijom ova dva instrumenta bitno ne razlikuju (Larner i Mitchell, 2014).

1.4.2. Domenski orijentisani testovi

Ovoj grupi pripadaju testovi koji počivaju na koncepciji "domena" koji korespondira odgovarajućim kognitivnim komponentama i za koje se veruje da počivaju na posebnim neuratomskim strukturama (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau, 2017). Najistaknutiji kognitivni domeni su: verbalno epizodičko pamćenje, vizuelno epizodičko pamćenje, jezik, egzekutivne funkcije i radna memorija, vizuokonstrukcione funkcije itd. Međutim, sam domen ne podrazumeva nužno homogenost, već se sastoji od različitih poddomena koji zapravo predstavljaju kognitivne mehanizme koji mogu biti različito pogođeni patološkim procesom. Na primer opšte prihvaćena je razlika između neposrednog i spontano odloženog pamćenja, od kojih se za poslednje smatra da u većoj meri reflektuje proces konsolidacije koji se odigrava u hipokampusu nego što je slučaj kod neposrednog pamećnja (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau, 2017).

Zavisno od toga koji aspekt određenog domena ispituju, kao i na koji način (na primer sponatno prisećanje ili prisećanje uz ključ), primena ove grupe neuropsiholoških testova u ispitivanju kognicije zahteva više vremena (preko 30 minuta). Zbog prominencije dismnestičnosti u kliničkoj slici u dijagnostici demencije i BKP najpopularniji su testovi pamćenja (Wechsler Memory Scale – WMS (Wechsler, 1987), The Free and Cued Selective Reminding Test - Grober - Buschke (FCSRT- GB) (Grober, Buschke, Crystal, Bang i Dresner,

1988), Rey Auditory Verbal Learning Task – RAVLT (Lezak, 1995) itd. Istraživanja bazirana na primeni ovih specifičnih testova su pokazala da oštećenje epizodičkog pamćenja, odnosno sposobnosti da se uče i zadrže nove informacije, predstavlja najčešći deficit kod osoba sa BKP koji su pod rizikom da vremenom progrediraju ka demenciji AB tipa (Hodges, 2006). U istraživanju i praksi se koriste brojni testovi epizodičkog pamćenja, a zajednička im je karakteristika da su validni u proceni kako neposrednog tako i odloženog prisećanja, čime je moguće odrediti sposobnost retencije tokom perioda odlaganja. Mnogi od testova koji su dokazali svoju upotrebnu vrednost u ispitivanju sposobnosti pamćenja, prevashodno testovi sa multiplim pokušajima učenja liste reči, su ukazali i na dodatne prednosti - registruju brzinu učenja tokom vremena, kao i maksimalni kapacitet usvojenih informacija tokom procesa učenja. Osim toga, ovaj tip testova omogućava i komparaciju količine usvojenog materijala u inicijalnoj - fazi neposrednog učenja, sa zadržanim u finalnoj - fazi odloženog prisećanja, čime se dobija podatak o efikasnosti funkcije pamćenja. (Albert i sar., 2011). Ovi instrumenti dalje mogu biti dizajnirani tako da ispituju procese spontanog učenja, pamćenja i prisećanja, kao i učenja i prizivanja informacija putem odgovarajućeg procesa kodiranja, ili asocijacije semantičkog ili drugog vida. Ovaj poslednji model je novijeg datuma i u vezi sa konceptom uticaja egzekutivne pažnje na učinak u pamćenju (Buschke, Sliwinski, Kulansky i Lipton, 1997).

Većina testova namenjenih merenju verbalnog epizodičkog pamćenja pokazuje dobru dijagnostičku i prediktivnu tačnost i pri tom malu varijabilnost u vezi sa aspektom koji se testira (na primer odloženo ili neposredno, sa ili bez ključa i sl.) (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen i Tangalos, 1994; Ferris, Aisen i Cummings, 2006; Grober, Sanders, Hall i Richard, 2010; Messinis-a i sar., 2016).

Učestalost smetnji u govorno - jezičkom funkcionisanju u AB zavisi prevashodno od uznapređovalosti bolesti i kreće se u rasponu od 36 do 100% svih slučajeva bolesti (Faber-Langedoen i sar., 1988). Klasičan opis govorno - jezičkih poremećaja u AB uključuje promene u leksičko - semantičkoj sferi sa relativnom očuvanošću fonološko - sintaksičkih aspekata koje ostaju relativno intaktne i u uznapređovalom stadijumu bolesti (Bayles, 1982; Caramelli, Mansur i Nitri, 1998; Kempler, 1995). Leksički i semantički kapaciteti u AB su izučavani uglavnom kroz vizuelno - konfrontaciono imenovanje i testove semantičke i fonemske verbalne fluentnosti. Iako je većina istraživača saglasna u vezi toga da pacijenti sa AB imaju teškoće u ovim testovima već u inicijalnoj fazi bolesti (Kempler, 1995) još

uvek nema konsenzusa o prirodi ovih deficita. Kempler (1995) predlaže da teškoće u imenovanju ne mogu biti objašnjene jednim faktorom, već najpre udruženom delovanju postojećih vizuospacijalnih smetnji, deficita u sferi pažnje, otežanog pristupa jezičkim i semantičkim reprezentacijama.

Zadaci verbalne fluentnosti, kako pokazuju dosadašnja istraživanja, su se pokazali osetljivim u detekciji promena vezanih za starenje, jer uključuju leksički pristup, brzinu procesiranja informacija i radnu memoriju (Bryan i Luszc, 2000; Caramelli, Carthery, Porto, Charchat i Nitrini, 2001). U zadacima verbalne fluentnosti pacijenti sa AB u početnom stadijumu bolesti, kada se od njih zahteva da generišu što više reči na zadati fonem pokazuju bolji učinak, nego kada se zahteva pretraživanje u okviru određene semantičke kategorije (npr životinje ili voće) (Pasquier, Lebert, Grymonprez i Petit, 1995; Dos Santos i sar., 2011). Uzimajući u obzir činjenicu da su testovi verbalne fluentnosti široko primenjivani u kliničkim i eksperimentalnim uslovima kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjima (Strauss, Sherman i Spreen, 1998), kao i podatke iz dosadašnjih istraživanja koja sugerišu vrednost i fonemske i kategorijalne fluentnosti, najčešće dajući prednost poslednjoj u ranoj detekciji AB (Royall i Roman, 2000; Nutter-Upham i sar., 2008), smatrali smo neophodnim uključiti i ovaj aspekt kognitivnog funkcionisanja, odnosno njegove pokazatelje u našu analizu.

* * * *

Demencija udružena sa AB je sindrom koji se manifestuje globalnim kognitivnim propadanjem i predstavlja jedan od najčešćih dijagnostičkih entiteta kod osoba starijih od 65 godina. S druge strane, promene koje definišu ovu bolest počinju neprimetno i postepeno, u dobu kada je involucija u svim fiziološkim parametrima, pa tako i kogniciji, očekivana i prisutna zbog čega je u populaciji, pa čak i kliničkoj praksi često kasno prepoznata. U ranom stadijumu bolesti kognitivni pad i sa kognicijom povezane smetnje u svakodnevnom funkcionisanju često nisu vidljive tokom rutinskog pregleda na primarnom nivou zdravstvene zaštite, osim u situacijama direktne provere, odnosno ispitivanja pacijenta ili pratioca. S druge strane, između 40 i 50% starijih osoba saopštava subjektivni doživljaj pogoršanja pamćenja (Mitchell, 2008), a kada se testiraju, rezultati pokazuju da mnogi od njih funkcionišu u okvirima očekivanim za njihovu starosnu dob. Dakle, razlozi koji doprinose neblagovremenom prepoznavanju bolesti su brojni i

moгу biti kako na strani pacijenta i okoline koji ne prepoznaju ili minimizuju tegobe, na strani lekara koji nema dovoljno iskustva i raspoloživih resursa, ali velik deo "krivice" leži u nepostojanju jedinstvenih, pouzdanih instrumenata procene (Mitchell, 2008).

Iako postoji saglasnot o tome da neuropsihološko testiranje predstavlja najpouzdaniji način dobijanja objektivne procene vrste i stepena kognitivnog oštećenja, do danas nema jedinstvenog stava koji od postojećih testova treba da postanu deo dijagnostičke baterije koja će omogućiti tačan uvid u stepen i vrstu kognitivnih promena značajnih za postavljanje dijagnoze demencije ili još važnije, BKP, odnosno prvih prepoznatljivih promena čije postojanje će ukazati da je započeo patološki proces, a ne normalno starenje. U tom smislu, jedan od ciljeva ovog rada je utvrđivanje dijagnostičke vrednosti odabranih testova koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi u detektovanju kognitivnih promena i kao deo procedure u dijagnostici demencija. Svrha je dvostruka: omogućavanje izbora najpouzdanijeg i najvalidnijeg instrumenta ili više njih, koji će doprineti postavljanju rane i pouzdane dijagnoze, a drugi je vezan za pokušaj sagledavanja i razumevanja prirode kompleksnog fenomena kakve su demencije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi dijagnostičku vrednost opštih dijagnostičkih neuropsiholoških instrumenata koji se primenjuju u kraćem vremenskom roku u razlikovanju zdravih ispitanika, osoba sa BKP kao i bolesnika sa demencijom u AB;
2. Utvrditi dijagnostičku vrednost domenski orijentisanih testova koji uspešno razlikuju kognitivno funkcionisanje u normalnom starenju od BKP i AB.
3. Utvrditi granične vrednosti za ACE-R, FCSRT - GB, RAVLT, MATTIS-ovu skalu za procenu demencije, FF i KF, CDT i BNT koji će omogućiti klasifikaciju ispitanika.
4. Na temelju metrijskih karakteristika ispitivanih testova odrediti najmanju optimalnu kombinaciju/bateriju testova koja će omogućiti rano prepoznavanje kognitivnih odstupanja, odnosno razlikovanje normalnog starenja od BKP.

3. METOD ISTRAŽIVANJA

3.1. Tip studije

Istraživanje predstavlja kohortnu studiju.

3.2. Mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za neurologiju - KCS i obuhvatilo je ispitanike Centra za poremećaje pamćenja i demencije.

3.3. Selekcija ispitanika

Na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od marta 2010. do septembra 2015. godine iz ambulante Centra za poremećaje pamćenja i demencije iz primarne kohorte, koju čini 2198 ispitanika i koji se od septembra 2008. godine prate neurološki i neuropsihološki, za svrhe ovog istraživanja regrutovani su ispitanici starosti od ≥ 60 godina koji su imali dva neuropsihološka testiranja u razmaku od godinu dana. U uzorak je uključeno 183 bolesnika kod kojih je postavljena klinička dijagnoza verovatne ili moguće AB, blage do umerene forme, prema važećim dijagnostičkim kriterijumima (ICD10). Takođe, uključeno je 132 bolesnika kod kojih je prema istim kriterijumima postavljena dijagnoza BKP. Kontrolna grupa je sastavljena od 129 kognitivno očuvanih dobrovoljaca (prijatelji, srodnici i supružnici pacijenata). U pitanju su ispitanici koji ne boluju neuroloških, psihijatrijskih ili endokrinoloških bolesti. Pored toga, ovi ispitanici nisu prijavljivali subjektivne probleme sa pamćenjem, u potpunosti su samostalno funkcionalni i, takođe su dobrovoljno pristali da učestvuju u ispitivanju koje je podrazumevalo ekstenzivno neuropsihološko testiranje.

Ispitanici su detaljno informisani o ciljevima i proceduri ispitivanja i nakon potpisivanja saglasnosti bili uključeni u proceduru istraživanja.

Svi pacijenti su inicijalno pregledani od strane neurologa koji postavlja dijagnozu. Dijagnoza demencije, kao i odgovarajućih podtipova, se postavlja na temelju multidisciplinarnog konsenzusa baziranog na međunarodno prihvaćenim kriterijumima (Roman, Tatemichi, Erkinjuntti i sar., 1993; McKeith, Galasko, Kosaka i sar., 1996; McKhann, Albert, Grossman i

sar., 2001; DSM - IV 1994). Na prvoj poseti, uzima se podatak o starosti, polu, edukaciji, uslovima života i mogućnostima i kvalitetu brige o sebi. Globalni kognitivni status je procenjuje pomoću MMSE i dobijeni skor se takođe registruje. Podaci iz medicinske istorije se uzimaju od samih ispitanika, i/ili članova porodice / negovatelja kao i dostupne medicinske dokumentacije. Beleže se podaci o postojanju faktora rizika, kao što su vaskularni - arterijska hipertenzija (HTN), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, poremećaji u radu štitne žlezde i sl. Takođe, registruju se podaci o rizičnom ponašanju i navikama: pušenje, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, a takođe i o eventulanim povredama glave u prošlosti, gubicima svesti, postojanju afektivnih poremećaja kao što su depresija, psihoze i drugi psihijatrijski poremećaji, te podaci o postojanju neuroloških i psihijatrijskih bolesti u porodici. Svim pacijentima se uzima krv za laboratorijske analize koje uključuju: kompletnu krvnu sliku, metaboličke panel analize, lipidni status, testove funkcije tireoidne žlezde, analize deficita vitamina, posebno vitamina B12 i VDRL testove. Svi ispitanici na kraju prolaze kroz opsežno neuropsihološko ispitivanje koje uključuje testove koji "pokrivaju" sve kognitivne domene, a rezultati su predstavljeni u papirnoj i elektronskoj formi. Svi testovi se primenjuju na standardizovan način i od strane kvalifikovanih neuropsihologa. Za procenu funkcionalnog statusa ispitanika u aktivnostima svakodnevnog života u koristi se Skala aktivnosti svakodnevnog života - Internacionalna verzija (Activity of daily living - International Scale - ADL - IS), prevedena za srpsko govorno područje, koju primenjuje kvalifikovana medicinska sestra Centra (Reisberg, Finkel, Overall i sar., 2001). Pacijenti sa dijagnozom demencije ranog početka, BKP, ali i drugi tipovi demencija se uključuju u dalje polugodišnje neurološko i jednogodišnje neuropsihološko praćenje. U situacijama diferencijalno - dijagnostičkih dilema, kao i kod osoba pod sumnjom na demenciju sa ranim početkom, primenjuju se i dodatne dijagnostičke procedure kao što su ultrazvučna dijagnostika krvnih sudova glave i vrata, analiza cerebrospinalne tečnosti i genetska ispitivanja, kompjuterizovana tomografija (CT), kao i druge neuroradiološke tehnike: magnetna rezonanca mozga (MR) i pozitronska emisiona tomografija (PET).

Kriterijumi za uključenje u studiju za grupu AB:

- Starost ≥ 60 godina,
- Ispunjenost kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze verovatne ili moguće AB prema ICD 10
- MMSE skor ≤ 23 ;

Kriterijumi za uključenje u studiju za grupu BKP:

- Starost ≥ 60 godina,
- Ispunjenost kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze BKP prema ICD 10
- MMSE skor ≥ 24 i ≤ 27 ;

Ispitanici sa potencijalnim drugim neurološkim, psihijatrijskim endokrinološkim bolestima, kao i sa značajnim oštećenjima sluha i vida su bili isključeni.

Kriterijumi za uključenje u studiju za grupu zdravih ispitanika:

- Starost ≥ 60 godina,
- Kognitivno očuvani ispitanici koji pripadaju istoj starosnoj i obrazovnoj grupi u odnosu na grupe bolesnika,
- MMSE skor ≥ 28 .
- Odsustvo neurološke, psihijatrijske ili endokrinološke bolesti,
- Očuvana funkcionalnost u svakodnevnom funkcionisanju.

3.4. Neuropsihološko ispitivanje

Neuropsihološko ispitivanje kognitivnog statusa, obavljeno je primenom baterije testova koji procenjuju različite aspekte: opšti kognitivni nivo, pažnju i koncentraciju, verbalno divergentno mišljenje, egzekutivne funkcije, deklarativno pamćenje – verbalno i vizuelno, vizuoprostorne funkcije – vizuoperceptivne i konstrukcione sposobnosti, praksičko – motoričku aktivnost.

Vreme za primenu navedene baterije testova zavisilo je od ukupnog mentalnog statusa ispitanika i kretalo se između 60 do 90 minuta.

Analiza rezultata neuropsihološkog testiranja se zasniva na izračunavanju skorova primenjenih testova, njihovom poređenju sa odgovarajućim uzrasnim i edukativnim normama, ali i na kvalitativnoj analizi odgovora na svakom testu. Na osnovu dobijenih numeričkih skorova kao i kvalitativnih pokazatelja registruju se deficiti u odgovarajućim neuropsihološkim funkcijama. Međutim, većina testova koji se koriste za kognitivnu procenu još nije standardizovana na našoj populaciji pa su rezultati u našoj studiji poređeni sa postignućima

zdrave kontrolne grupe ujednačene po polu, uzrastu i nivou obrazovanja sa kliničkim/eksperimentalnim grupama (AB i BKP).

Testiranje kognitivnog statusa obavljeno se sledećim testovima:

I Testovi globalnog kognitivnog funkcionisanja:

1. Mini mental test (engl. *Mini Mental State Examination*) - MMSE,
2. Test crtanja sata (engl. *Clock Drawing Test*) - CDT,
3. Adenbruk - revidirana skala za procenu kognicije (engl. *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*) - ACE-R,
4. MATTIS-ova skala za procenu demencije,

II Domenski orijentisani testovi:

- Testovi verbalnog epizodičkog pamćenja:

1. Test slobodnog i selektivnog potpomognutog podsećanja (engl. *The Free and Cued Selective Reminding Test - Grober - Buschke*) - FCSRT - GB,
2. Rejov test auditivnog verbalnog učenja (engl. *Rey Auditory Verbal Learning Task*) – RAVLT;

- Testovi verbalne fluentnosti:

- Fonemska fluentnost (FF),
 - Kategorijalna fluentnost (KF);
- Test konfrontacionog imenovanja: Bostonski test imenovanja (engl. *Boston Naming Test*) - BNT.

Mini mental test (MMSE) (Folstein i sar., 1975.)

MMSE je skrining test prvobitno predviđen za procenu težine demencije, ali je kasnije zbog jednostavnosti administracije i interpretacije dobio znatno širu upotrebu. MMSE se zadaje kao prvi test u bateriji i u situacijama težeg kognitivnog oštećenja kada primena drugih, obuhvatnijih i zahtevnijih testova nije moguća ostaje jedini test u kognitivnoj proceni. Test je

sastavljen od više jednostavnih zadataka sa maksimalnim skorom od 30, dok skor manji od 24 ukazuje na postojanje kognitivnog pada (Anthony, LeResche, Niaz i sar., 1982). Zadaci koji pokrivaju različite domene kognicije i obuhvataju: orijentaciju u vremenu i prostoru (5 poena); neposredno ponavljanje tri reči (3 poena); odloženo prisećanje prethodno prezentovane tri reči iz faze neposrednog ponavljanja (3 poena) sa umetnutom distrakcijom serijskog oduzimanja (5 poena); govorni testovi kao što su izvršavanje trostrukog verbalnog naloga (3 poena), imenovanje dva predmeta (2 poena), ponavljanje složene artikulacione fraze (1 poen), čitanje i izvršavanje napisanog naloga (1 poen), pisanje rečenice (1 poen); precrtavanje slike ukrštetnih petouglova (1 poen). U ovom radu uzet je u analizu ukupan skor.

Mattis-ova skala za procenu demencije

Mattis-ova skala je instrument primarno dizajniran za korišćenje u kliničkim i istraživačkim uslovima u detekciji, diferencijalnoj dijagnostici i praćenju demencije (Jurica, Leitten i Mattis, 2001). Namenjena je ispitivanju pažnje i orijentacije, fluentnosti, motorne inicijacije i perseveracije, vizuospacijalne konstrukcije, konceptualizacije i pamćenja, organizovanih i pet domena subtestova (Pažnja, Inicijacija/Perseveracija, Konstrukcija, Konceptualizacija i Pamćenje). Testovni ajtemi su hijerarhijski raspoređeni i ispitanik ostvaruje maksimalan skor ukoliko ispravno odgovori na inicijalni zadatak unutar subtesta u kom slučaju se ne zadaju zadaci nižeg stepena složenosti unutar tog zadatka. Maksimalan broj poena za skalu u celosti je 144. Vreme administracije je između 20-40 minuta.

Supskala Pažnja

Ovaj deo testa je namenjen ispitivanju radne memorije (raspon brojeva unapred i unazad) i sposobnost da se registruje upamti i izvrši verbalni ili vizuelni zadatak različite kompleksnosti. Obuhvata sledeće zadatke: ponavljanje rastućeg niza brojeva unapred i unazad (8 poena), izvršavanje dvostrukog naloga (2 poena), izvršavanje jednostrukog naloga (4 poena), imitiranje motoričkih gestova (4 poena), vizuelno pretraživanje i identifikovanje zadatih brojeva - stimulusa (6 poena), vizuelno pretraživanje i identifikovanje zadatih brojeva - stimulusa složenije prostorne prezentacije (5 poena), čitanje liste reči glasno (4 poena), identifikacija vizuelnih stimulusa objekata (4 poena). Maksimalan skor iznosi 37 poena.

Supskala Inicijacija i perseveracija

Ovaj deo skale je namenjen proceni verbalne fluentnosti, artikulacije sonantnih i konsonantnih slogova i jednostavnih reči, dvostrukih alternativnih motoričkih radnji i jednostavnih grafomotoričkih izraza. Supskala inicijacija i pereseveracija obuhvata sledeće zadatke: nabranje životinja (20 poena), Nabranje odevnih predmeta (8 poena), ponavljanje izraza "Bi-ba-bo" 4 puta uzastopno (1 poen), ponavljanje izraza "Lula - kula - rula" 4 puta uzastopno (1 poen), izvršavanje repetitivnih pokreta I (1 poen), izvršavanje repetitivnih pokreta II (1 poen), izvršavanje repetitivnih pokreta III (1 poen), precrtavanje oblika I (1 poen), precrtavanje oblika II (1 poen), precrtavanje oblika III (1 poen), precrtavanje oblika IV (1 poen). Maksimalan skor iznosi 37 poena.

Supskala Konstrukcija

Deo testa koji ispituje sposobnost da se grafički reprodukuju jednostavni vizuelni oblici i da se napiše sopstveno ime i prezime. Supskala Konstrukcija se sastoji od sledećih zadataka: Reprodukija kontinuirane izlomljene linije repetitivnih elemenata ("taraba") (1 poen), reprodukcija naizmenično u niz raspoređenih elemenata krug i X (1 poen), reprodukcija elementa krug (1 poen), reprodukcija elementa X (1 poen), reprodukcija paralelnih linija različite međusobne udaljenosti (1 poen), reprodukcija romba unutar kvadrata (1 poen), reprodukcija romba (1 poen), reprodukcija kvadrata (1 poen), prepoznatljiv ispis sopstvenog imena i prezimena (1 poen). Ukoliko uspešno izvrši složenije zadatke, daje se maksimalna ocena i jednostavniji zadaci se ne zadaju. Maksimalan skor na ovom delu iznosi 6 poena.

Supskala Konceptualizacija

Skala konceptualizacija je namenjena ispitivanju apstraktnog mišljenja i sposobnosti pojmovnog rezonovanja. Konkretnije suptest ispituje kapacitet osobe da identifikuje ključne sličnosti i razlike između setova objekata prezentovanih vizuelno i verbalno, različitog stepena složenosti. Test obuhvata sledeće zadatke: Identifikovanje sličnosti i razlika među vizuelno prezentovanim stimulusima (16 poena), pronalaženje, među ponuđenim, sličnih objekata - formiranje apstraktnog pojma (8 poena), generisanje sličnosti - induktivno rezonovanje (3 poena), prepoznavanje različitih među verbalno prezentovanim objektima (3 poena), identifikovanje sličnosti među verbalno prezentovanim objektima u formatu višestrukog izbora

(8 poena), kreiranje rečenice prema dva zadata pojma (1 poen). Maksimalan skor za ovaj deo testa iznosi 39.

Supskala Pamćenje

Suptest Pamćenje ispituje orijentaciju (prostornu i vremensku), pamćenje i prisećanje verbalne informacije nakon kraćeg odlaganja i verbalno i vizuelno prisećanje podstaknuto izborom. Ovaj deo testa obuhvata sledeće zadatke: Orijentaciju u vremenu (dan, datum, godina) i prostornu (ustanova, sprat, grad), aktuelne ličnosti (predsednik, aktuelni i prethodni, aktuelni crkveni poglavar) (9 poena); prizivanje rečenice prezentovane usmeno (4 poena); prizivanje rečenice koju je generisao ispitanik (3 poena); verbalna rekognicija u formi višestrukog izbora (5 poena); vizuelna rekognicija u formi višestrukog izbora (4 poena). Maksimalan skor na ovom delu skale iznosi 25 poena.

Test crtanja sata (CDT)

Test je namenjen proceni više kognitivnih sposobnosti kao što su kratkoročno pamćenje, razumevanje verbalne instrukcije, prostorna orijentacija, apstraktno mišljenje, planiranje, koncentracija, egzekutivne i vizuspacijalne sposobnosti (Freedman, 1994). Od ispitanika se zahteva da nacrtaju okrugli sat, sa brojevima pravilno postavljenim i kazaljka u poziciji da pokazuju zadato vreme. Postoji više predloženih algoritмова kodiranja (Brodaty and Moore, 1997). U ovom radu koristili smo petostepenu ocenu pri čemu 5 označava maksimalni skor koji odgovara potpunoj očuvanosti funkcije a reprodukcija u ovom slučaju podrazumeva ispravno nacrtanu zatvorenu kružnu liniju najvećim delom simetričnu (1 poen); sve prisutne i ispravno postavljene cifre u satu - brojčanik (2) poena; pravilno postavljene i jasno različite kazaljke sata (2 poena). Ukoliko reprodukcija brojčanika sadrži sve brojeve ali nepravilno raspoređene ocenjuje se skorom 1. U slučaju kazaljki na satu ocena 1 se daje u sledećim situacijama: ukoliko su kazaljke tačno postavljene, ali nejasne razlike u dužini; ukoliko je samo jedna kazaljka postavljena na adekvatnom mestu/broju na brojčaniku sata i tačne dužine; ukoliko je samo jedna kazaljka nacrtana, ali tačno postavljena na zahtevanom broju.

Adenbruk revidirana skala za procenu kognicije - ACE-R

Ovaj test koji je prvobitno dizajniran kao kraći test namenjen detekciji ranog stadijuma demencije. Originalna verzija testa (Mioshi i sar., 2006.) je prevedena i u pojedinim zadacima izvršena je adaptacija skladu sa kulturološkim osobenostima naše populacije ispitanika test inkorporiše MMSE, obuhvata pet domena od kojih svaki reprezentuje specifičnu kognitivnu funkciju: 1) pažnju i orijentaciju (18 poena), pamćenje (26 poena), fluentnost (14 poena), govor i jezik (26 poena), vizuospacijalne sposobnosti (16). Maksimalan skor je 100 poena (uključuje MMSE skor 30). Viši skor reflektuje bolje kognitivno funkcionisanje. (Tabela 1).

Vreme zadavanja je 15 do 20 minuta.

Suptest Orijentacija

Deo skale koji obuhvata 4 zadatka koja su istovremeno deo iz MMSE: Orijentacija vremenska i prostorna (5 poena); neposredno pamćenje tri reči (3 poena); serijsko oduzimanje ili pažnja i koncentracija (5 poena).

Suptest Pamćenje

Obuhvata nekoliko suptestova namenjenih ispitivanju odloženog, anterogradnog i retrogradnog verbalnog pamćenja. Odloženo pamćenje se odnosi na prisećanje tri reči prezentovane tokom faze nepsrednog učenja, odnosno pre distrakcije serijskim oduzimanjem, takođe deo iz MMSE (3 poena); anterogradno sećanje - od ispitanika se zahteva da u tri pokušaja, nakon ispitivača, reprodukuje verbalno prezentovano ime, prezime, tačnu adresu, grad i državu imaginarne osobe, pri čemu se ocenjuje samo poslednji pokušaj (7 poena). Ovaj zadatak je adaptiran tako da prikazuje srpske podatke, pri čemu je sistem skorovanja saobrazan originalnom. Nakon perioda odlaganja koji je ispunjen drugim zadacima od ispitanika se zahteva da ponovi informacije iz prve faze što je moguće najpre kao spontano prizivanje (5 poena) a potom i putem višestrukog ponuđenog izbora (7 poena). Retrogradno pamćenje obuhvata pitanja koja obuhvataju deklarativno pamćenje (ime sadašnjeg i bivšeg predsednika Srbije, poglavara srpske pravoslavne crkve i predsednika Rusije). Originalna verzija obuhvata pitanja o aktuelnom premijeru Velike Britanije, bivšoj premijerki Velike Britanije, aktuelnom i predsedniku SAD na kog je izvršen atentat. Originalna pitanja su modifikovana u skladu sa duhom zadatka koji reflektuje deklarativna znanja i informisanost, ali kulturološki bliska (predsednik Rusije je

institucija bliskija većem delu srpske populacije, kao što je predsednik SAD Britanskoj populaciji). Svako pitanje nosi 1 poen (maksimalno 4 poena).

Ukupan broj poena za ceo supstest iznosi 26.

Suptest Fluentnost

Suptest namenjen ispitivanju verbalne fluentnosti i obuhvata dva zadatka: Nabranjanje reči koje počinju slovima S, K i L; Nabranjanje što više životinja. Skorovi sa oba zadatka se koriste kao testovi verbalnog divergentnog mišljenja, odnosno testovi fonemske i kategorijalne fluentnosti i detaljnije su predstavljeni u daljem tekstu. U pomenutim testovima analiziraju se sirovi skorovi, odnosno odgovori ispitanika, dok se u okviru testa ACE - R u analizi se koriste skalirane vrednosti. U slučaju ovog supstesta zadržan je sistem skorovanja preuzet iz originalne verzije testa i prikazan je u tabeli 2. Maksimalan broj poena na celoj supskali Fluentnost iznosi 14 poena.

Tabela 2. Sistem ocenjivanja na testovima fluentnosti na ACE - R

Fonemska fluentnost		Kategorijalna fluentnost	
>17	7	>21	7
14 - 17	6	17 - 21	6
11 - 13	5	14 - 16	5
8 - 10	4	11 - 13	4
6 - 7	3	9 - 10	3
4 - 5	2	7 - 8	2
2 - 3	1	5 - 6	1
<2	0	<5	0
Ukupno	Tačni	Ukupno	Tačni

Suptest Govor i jezik

Ovaj supstest namenjen je ispitivanju različitih aspekata govorno - jezičkih funkcija i obuhvata pet grupa zadataka: razumevanje pisanog naloga (1 poen) i usmeno prezentovanog trostrukog naloga (3 poena); pisanje rečenice po sopstvenom izboru (1 poen); ponavljanje 4 reči različite artikulacione težine (2 poena), ponavljanje 2 fraze različite složenosti od kojih je poslednja modifikovana u duhu srpskog jezika u izraz "Nema ako i nema ali" (2 poena);

imenovanje 2 jednostavna prezentovana objekta (2 poena); imenovanje crteža 10 objekata različite težine i konvencionalnosti (10 poena) i nakon toga identifikovanje 4 objekata sa prethodno prikazanih crteža prema kraćoj definiciji ("pokažite mi šta Vas asocira na torbare?") (4 poena); Čitanje 5 reči (1 poen). Maksimalan broj poena na ovoj supskali iznosi 26.

Suptest Vizuoprostorne sposobnosti

Suptest namenjen proceni vizuelnih i vizuokonstruktivnih kapaciteta ispitanika, obuhvata 5 zadataka: precrtavanje ukrštenih petouglova (zadatak iz MMSE) (1 poen), precrtavanje trodimenzionalnog objekta - kocke (2 poena), crtanje sata - prethodno objašnjeno u Testu crtanja sata (5 poena); perceptivne sposobnosti - prebrojavanje tačaka (4 poena) i prepoznavanje 4 slova (4 poena). Ukupno za ceo suptest moguće je maksimalno osvojiti 16 poena.

Test slobodnog i selektivnog potpomognutog podsećanja - Grober - Buschke - FCSRT - GB

FCSRT - GB predstavlja test verbalnog epizodičkog deklarativnog pamćenja, koji posebno ispituje sposobnost pamćenja u uslovima kontrolisanog učenja putem održavanja istih uslova u fazi učenja kao i u fazi prizivanja informacija, čime se kontoliše mogući uticaj nememorijskih faktora, prevashodno egzekutivnog. Materijal i instrukcije su obezbeđeni od samog autora testa (Buschke's FCSRT Copyright, 2002. Albert Einstein College of Medicine of Yeschiva Uversity, New York).

Od ispitanika se zahteva, da tokom faze učenja, na karti sa četiri slike identifikuje i imenuje odgovarajuću stavku koja odgovara na ključ jedinstvene kategorije. U odnosu na originalnu verziju, test je zamenjen u dve stavke: umesto "haringa" stavljen je "šaran" i umesto "harfa" stavljena je "harmonika", obzirom da je u preliminarnim ispitivanjima registrovano da su značajnom broju ispitanika, posebno onih sa skromnijim socio-kulturnim zaleđem, "haringa" i "harfa" bile nepoznanice i u tom smislu imale visok potencijal zanemarivanja u procesu učenja.

Nakon što identifikuje sve četiri zahtevane stavke, karta se sklanja i testira se neposredno potpomognuto prisećanje za sve četiri stavke dok su još u radnoj memoriji. Pretraživanje se izvodi ponovo za ajteme koji nisu navedeni prilikom neposrednog prisećanja. Postupak se ponavlja za još 12 stavki - ukupno 16 prezentovanih na 4 karte. Tokom procedure ispitanik se podseća da pamti prezentovane objekte. Posle procedure učenja slede tri pokušaja prisećanja,

svaka podrazumeva slobodno prisećanje, a potom i potpomognuto prisećanje. Slobodno prisećanje podrazumeva spontano prizivanje svih upamćenih stavki, nezavisno od karte na kojoj su prezentovane i redosleda izlaganja. Nakon spontanog prisećanja, za stavke koji nisu navedene prilikom slobodnog prisećanja, sledi faza selektivnog potpomognutog prisećanja tokom koje se istim redosledom i načinom kao i tokom faze učenja i identifikovanja, se podstiče prizivanje informacije, ukoliko je naučena. Svaki od tri odvojena pokušaja se primenjuje nakon interference od 20 sekundi, tokom koje se nalaže pacijentu da obavlja određenu serijsku računsku operaciju (na primer da oduzima po tri počevši od 94), pri čemu je bitno da u tri pokušaja računanje počinje od različitog broja. Važno je naglasiti da u ovom testu nije od značaja tačnost računске operacije koja se izvodi i u tom smislu pacijent se ne koriguje niti ocenjuje - ova umetnuta aktivnost ima funkciju distrakcije, odnosno premeštanja fokusa pažnje. Kao rezultat testiranja dobijaju se sledeće mere: Ukupno slobodno prisećanje (3 x 16 =48 poena), Ukupno potpomognuto prisećanje (3 X 16 =48 poena), Ukupno odloženo slobodno prisećanje (16 poena), Ukupno odloženo potpomognuto prisećanje (16 poena) i Totalno prisećanje (zbir slobodnog i potpomognutog prisećanja u tri pokušaja). Takođe se iz postojećih rezultata računa i Indeks pamćenja - Cueing index (IP) sa vrednostima u opsegu od 0 do 1 po formuli $IP = \frac{TP-SP}{48-SP}$ (Totalno prisećanje - ukupno Slobodno prisećanje / 48 - ukupno Slobodno prisećanje). (Buschke 1984, Grober i Buschke, 1987).

Rejov test auditivnog verbalnog učenja - RAVLT

RAVLT je takođe namenjen ispitivanju verbalnog deklarativnog epizodičkog pamćenja. Test se sastoji od od dve liste od 15 imenica: liste A i interferentne liste B. Obe liste sadrže stavke - imenice koje su direktno prevedene iz originalne verzije testa i nisu zahtevale nikakvu adaptaciju jer su kulturološki prihvatljive srpskoj populaciji ispitanika. Prva lista se čita 5 puta i nakon svakog navođenja od strane ispitivača, sledi deo u kom ispitanik treba da, slobodnim redosledom, ponovi sve reči sa prezentove liste kojih može spontano da se priseti. Najvažnija informacija koja se dobija nakon svakog ponavljanja je kapacitet neposrednog pamćenja i raspon pažnje. Nakon toga ispitivač čita reči sa Liste B (u jednom pokušaju) nakon čega ispitanik treba da ponovi reči koje je upamtio, takođe ne vodeći računa o redosledu. Potom se od ispitanika zahteva da se priseti naučenih reči sa prve, liste A, ovaj put bez prethodnog prezentovanja od strane ispitivača – ova faza odgovara slobodnom prisećanju nakon intreferišućeg dejstva sličnih

informacija, odnosno reči sa liste B. Nakon perioda odlaganja od oko dvadeset minuta, od ispitanika se zahteva da samostalno, bez podsećanja ponovi reči kojih se seća sa prve, Liste A. Ova faza predstavlja odloženo prisećanje ili evokaciju. Konačno, poslednji aspekt verbalnog pamćenja je forsirana rekognicija, koja se ispituje tako što se pacijentu prezentuje jedna po jedna reč koju on treba da, na osnovu konsolidovanih informacija, prepozna i klasifikuje u jednu od tri moguće grupe: „reči sa Liste A“, „reči sa liste B“ ili „reči ni sa jedne liste“. Na osnovu ovog testa mogu se dobiti različiti skorovi, a u ovom istraživanju su razmatrani: kupan broj reči pri prvom ponavljanju (15 poena), ukupan broj reči ostvaren nakon pet ponavljanja (75 poena), skor sa odloženog prisećanja - evokacija (15 poena) i skor rekognicije (15 poena). (Lezak, 1995).

Test fonemske fluentnosti

U testu, poznatom i kao test kontrolisanih usmenih asocijacija reči, ispitaniku se daje instrukcija da nabroji što više različitih imenica na slova S, K i L u toku jednog minuta, isključujući lična imena, geografske pojmove i brojeve. Uzima se u obzir pojedinačni učinak na svakom od zadatih fonema, kao i ukupan skor, odnosno broj asocijacija na sva tri zadata fonema. Pored toga što je pokazatelj verbalnog divergentnog mišljenja, postignuće na ovom testu je i veoma dobar pokazatelj stanja egzekutivnih funkcija (Lezak, 1995).

Test kategorijalne fluentnosti

Drugi test iz iste grupe testova verbalne fluentnosti je supstest Bostonske baterije za dijagnostiku afazija - Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Ovo je test kategorijalne ili semantičke fluentnosti. Od ispitanika se zahteva da produkuje što veći broj reči određene kategorije, u ovom slučaju vrste životinja (Lezak, 1995). U analizu je uključen ukupan skor, odnosno broj nabrojanih životinja ostvaren unutar jednog minuta.

Bostonski test imenovanja - BNT

Test konfrontacionog imenovanja BNT (Kaplan, Goodglass i Weintraub, 1983) je test koji se sastoji od 60 crno belih crteža objekata građiranih prema složenosti u smislu iskustvene bliskosti, počev od vrlo običnih (krevet) do, iskustveno, vrlo udaljenih (računaljka). Crteži objekata se izlažu pojedinačno i od ispitanika se zahteva da imenuje pojam sa svake slike.

Ukoliko ne može spontano daje mu se semantička pomoć (npr. kategorija kojoj predmet pripada), a ukoliko se ni tada ne seti imena, daje se fonemska pomoć (prvi slog). Bolji učinak na testu odgovara većem broju tačno, spontano ili uz semantičku pomoć, imenovanih pojmova (Kaplan, Goodglass i Weintraub, 1983). Ukupan mogući skor je 60.

3.5. Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (ANOVA)
- neparametarski (Hi-kvadrat test, Kruskal-Wallis test).

Naknadna, međugrupna poređenja rađena su pomoću Tukey (za parametarska) i Bonferroni testa (neparametarska obeležja posmatranja).

Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Parametarski metodi korišćeni su u situaciji gde je raspodela bila normalna, dok su neparametarski korišćeni u situaciji gde raspodela nije normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilks testa) i grafičkim metodama (histogram, boxplot, QQ plot).

Dijagnostička vrednost testa ispitivana je pomoću Receiver Operating Characteristics (ROC) krive. Cut-off vrednost je određivana pomoću Youden-ovog indeksa i predstavlja tačku u kojoj je najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti. Za ispitivani dijagnostički test određivana je cut-off vrednost, senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednosti.

Za analizu povezanosti korišćena je logistička regresiona analiza, univarijantna i multivarijantna. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu i R 3.4.2 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.)

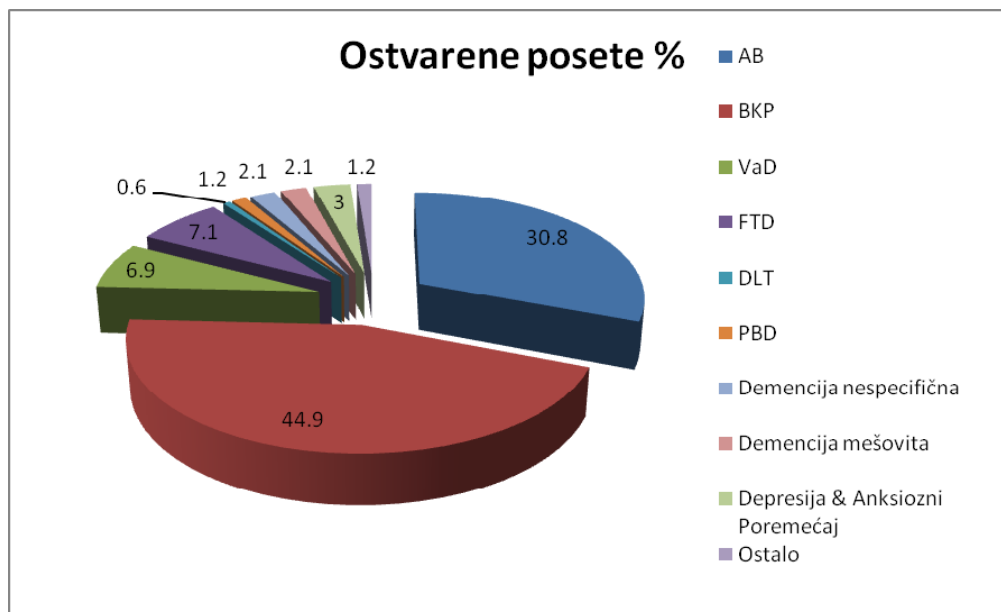
4. REZULTATI

4.1. OPIS PRIMARNE KOHORTE

Uzorak koji učestvovao u istraživanju deo je primarne kohorte registrovanih pacijenata beogradskog Centra za poremećaje pamćenja i demencije Klinike za neurologiju, koji su podvrgnuti opsežnoj dijagnostičkoj proceduri i koji su praćeni, u rutinskom radu, u polugodišnjim i jednogodišnjim intervalima, u periodu od septembra 2008. do septembra 2015. godine.

Od ukupno 3873 ostvarene posete koje su obavljene na 2198 pacijenata, 39.6% ispitanika je nastavilo godišnje praćenje u Centru (tabela 4) dok se ostali, nakon dijagnostičkog definisanja vraćaju na primarni i sekundarni nivo lečenja.

Primarna kohorta pacijenata obuhvatila je deset dijagnostičkih kategorija čija je zastupljenost u inicijalnoj poseti prikazana na grafikonu 1 i u tabeli 3.



Grafikon 1. Učestalost dijagnostičkih entiteta u inicijalnoj poseti u primarnoj kohorti ispitanika.

Tabela 3. Učestalost dijagnostičkih grupa i broj pacijenata u primarnoj kohorti, inicijalno i tokom perioda praćenja

N (%)	AB	BKP	VaD	FTD	DLT	PBD	Demenc. Nespecif	Demenc. Mešovit	Depres. Anksioz porem.	Drug.	Total
Vizita I	619 (100)	975 (100)	171 (100)	161 (100)	14 (100)	38 (100)	52 (100)	42 (100)	84 (100)	42 (100)	2198 (100)
Vizita II	296 (47.8)	393 (40.4)	57 (33.3)	57 (35.4)	5 (35.7)	5 (13.2)	12 (23.1)	18 (42.9)	21 (25.0)	6 (14.3)	870 (39.6)
Vizita III	142 (23.0)	199 (20.4)	17 (9.9)	24 (14.9)	3 (21.4)	3 (8.0)	10 (19.2)	16 (38.1)	6 (7.1)	-	420 (19.1)
Vizita IV	79 (12.8)	100 (10.3)	14 (8.2)	19 (11.8)	1 (7.1)	2 (5.3)	4 (7.7)	6 (14.3)	4 (4.8)	-	229 (10.4)
Vizita V	35 (5.7)	54 (5.5)	10 (5.8)	9 (5.6)	-	-	2 (3.8)	-	-	-	110 (5.0)
Vizita VI	17 (2.7)	17 (1.7)	-	5 (3.1)	-	-	1 (1.9)	-	-	-	40 (1.8)
Vizita VII	4 (0.6)	2 (0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (0.3)
Total	1192 (30.8)	1740 (44.9)	269 (6.9)	275 (7.1)	23 (0.6)	48 (1.2)	81 (2.1)	82 (2.1)	115 (3.0)	48 (1.2)	3873 (100)

AB - Alzheimer-ova bolest, BKP – Blag kognitivni poremećaj, VaD - Vaskularna demencija, FTD - Frontotemporalna demencija, DLT - Demencija sa Lewy-jevima, PBD - Demencija u Parkinsonovoj bolesti, Demenc.Nespecif - Demencija nespecifična, Demenc. Mešovit - Demencija mešovita, Depres. Anksioz porem. - Anksiozno - depresivni poremećaj, Drug. - Drugo.

Značajnu većinu pacijenata u primarnoj kohorti u prvoj poseti (65.3%) su činile žene. Prosečna starost ispitanika je bila 69.8±12.1 (29-89 godina), a prosek godina obrazovanja 12.1±3.3. Od ukupnog broja bolesnika, u trenutku prve posete Centru 44.4% je ispunjavalo kriterijume za postavljenje dijagnoze BKP, 28.2% za dijagnozu demencije u sklopu AB, 7.8% za demenciju u sklopu VaD, 7.3% za FTD, 0.6% za DLT, 1.7% su bili pacijenti sa dijagnozom PBD (Grafikon 1). Prosečan skor na MMSE, na nivou celokupne primarne kohorte, je iznosio 22.6±6.8. Prosečna dužina bolesti pre dolaska u Centar ispitanika iznosila je nešto manje od 3 godine (2.7±2.3) i blizu 60% svih ispitanika su samostalni u svakodnevnom funkcionisanju (Tabela 4).

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike primarne kohorte ispitanika

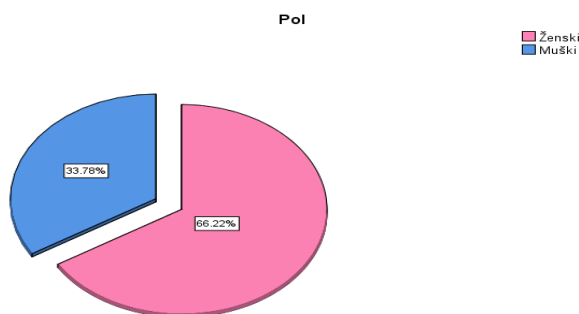
		AB	BKP	VaD	FTD	DLT	PBD	Dem. Nespec	Dem. Mešov	Depr& Anks porem	Drugo	Total
N (%)		619 (28.2)	975 (44.4)	171 (7.8)	161 (7.3)	14 (0.6)	38 (1.7)	52 (2.4)	42 (1.9)	84 (3.8)	42 (1.9)	2198 (100)
Žene		390 (63.0)	677 (69.4)	98 (57.4)	79 (49.0)	5 (35.7)	25 (65.8)	31 (59.6)	31 (73.8)	69 (82.2)	31 (73.8)	1436 (65.3)*
Muškarci		229 (37.0)	298 (30.6)	73 (42.6)	82 (51.0)	9 (64.3)	13 (34.2)	21 (40.4)	11 (26.2)	15 (17.8)	11 (26.2)	762 (34.8)
Starost		72.8 ±8.2 48 - 89	68.4 ± 9.7 29 - 89	71.1 ±9.9 30 - 87	65.7 ±10.2 44 - 86	76.5 ±7.6 57- 88	72.3 ±7.1 55 - 84	72.4 ±9.9 44 - 85	74.4 ±5.6 61 - 89	64.0 ±8.7 37 - 81	64.8 ±10.2 43 - 81	69.8 ±12.1** 29 - 89
Obrazovanje	M ±SD Min- Max	11.6 ±3.6 1 - 23	12.8 ±3.1 1 - 20	10.8 ±3.2 1 - 18	12.1 ±3.2 2 - 17	12.0 ±3.7 8 - 16	12.1 ±2.8 8 - 17	11.1 ±3.3 4 - 20	11.8 ±2.9 4 - 17	11.3 ±3.0 1 - 18	12.8 ±2.2 8 - 16	12.1 ±3.3** 1 - 23
MMSE		16.2 ±5.9 0 - 30	26.8 ±3.2 3 - 30	20.9 ±6.6 0 - 30	18.1 ±7.3 1 - 29	19.8 ±5.3 11 - 27	21.9± 6.2 9 - 29	14.2 ±6.7 0 - 30	18.2 ±6.2 8 - 26	25.9 ±3.5 16 - 30	25.4 ±5.9 14 - 30	22.6 ± 6.8** 0 - 30
Traj. bolesti Godine		3.0 ±2.0 0 - 13	2.4 ±2.2 0 - 12	2.6 ±2.6 0 - 14	3.3 ±2.6 0 - 11	2.0 ±1.6 0 - 6	3.7 ±3.2 0 - 10	2.7 ±2.4 0 - 13	2.7 ±2.1 0 - 10	2.6 ±2.9 0 - 16	3.9 ±4.6 0 - 15	2.7 ±2.3** 0 - 16
Živi u svom domu		367 (59.4)	916 (93.9)	103 (60.2)	85 (52.9)	8 (57.1)	23 (60.0)	27 (53.2)	27 (65.4)	61 (72.6)	8 (53.3)	1625 (73.9)**
Nezav. u ASŽ	N (%)	152 (24.6)	927 (95.1)	54 (31.6)	28 (17.4)	4 (28.6)	11 (28.9)	7 (13.5)	10 (23.8)	75 (89.3)	36 (85.7)	1304 (59.3)**
Heredit.		186 (30.0)	229 (23.5)	28 (16.4)	33 (20.6)	3 (21.4)	7 (18.4)	7 (13.5)	13 (31.0)	25 (29.8)	6 (14.3)	537 (24.4)

AB - Alzheimer-ova bolest, BKP – Blag kognitivni poremećaj, VaD - Vaskularna demencija, FTD - Frontotemporalna demencija, DLT - Demencija sa Lewy-jevima telima, PBD - Demencija u Parkinsonovoj bolesti, Demenc.Nespecif - Demencija nespecifična, Demenc. Mešovita - Demencija mešovita, Depres. Anksioz porem. - Anksiozno - depresivni poremećaj, Drug. - Drugo., MMSE - Mini Mental Screening Examination, Traj. bolesti - trajanje bolesti, Nezav. u ASŽ - Nezavisnost u aktivnostima svakodnevnog života, Hereditet. - Hereditet.

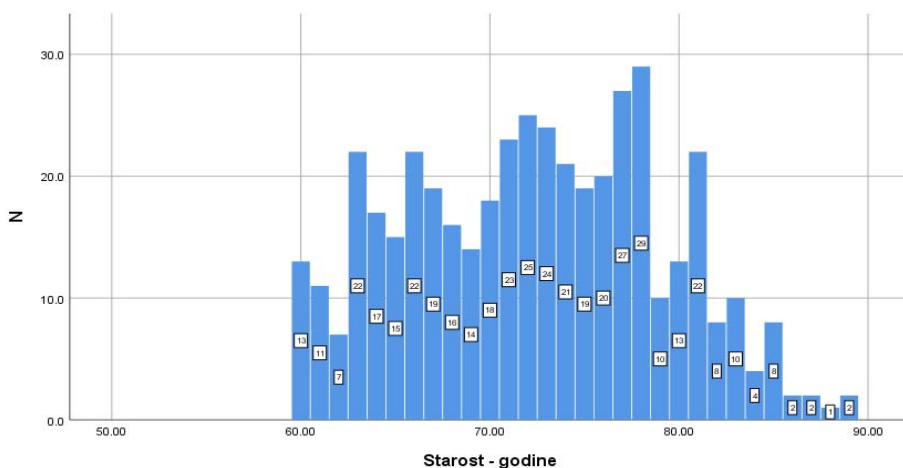
4.2. UZORAK ISPITIVANJA

Za potrebe ovog istraživanja, iz primarne kohorte odabrano je i u dalju analizu uključeno 444 ispitanika starijih od 60 godina, na kojima su, u razmaku od godinu dana, obavljani neuropsihološki test i retest. Uzorak je obuhvatio 132 (29.7%) ispitanika sa dijagnozom BKP, 183 (41.2%) sa dijagnozom AB, a iz populacije članova porodice pacijenata kao i drugih dobrovoljaca regrutovano je 129 (29.0%) zdravih ispitanika.

U strukturi uzorka dominiraju žene - 294 (66.2%) u odnosu na 150 (33.8%) muških ispitanika (Grafikon 2) i taj odnos reflektuje polnu zastupljenost ispitanika i u primarnoj kohorti (tabela 4). Prosečna starost ispitanika u uzorku u inicijalnoj poseti je 72.4 ± 6.8 godina (tabela 5 i grafikon 3)

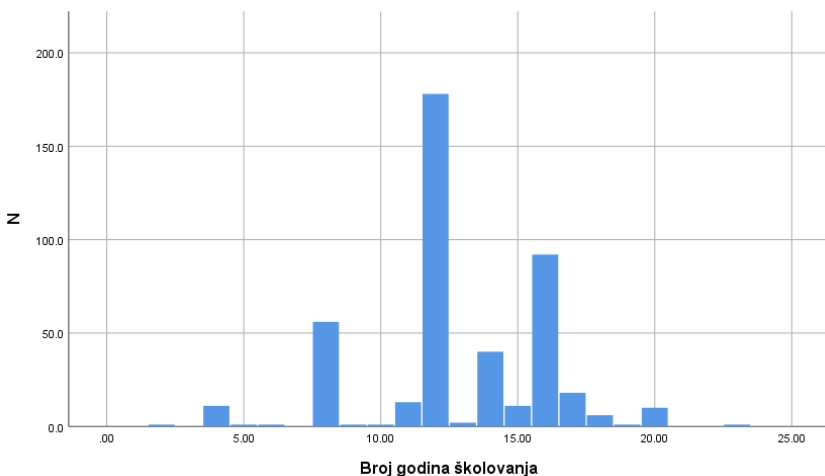


Grafikon 2. Distribucija ispitanika po polu



Grafikon 3. Zastupljenost pojedinih starosnih grupa u uzorku

Najveći broj ispitanika u uzorku ima potpuno srednjoškolsko obrazovanje sa srednjom vrednošću 12 (Grafikon 4).



Grafikon 4. Obrazovni nivo ispitanika u uzorku

Od maksimalno mogućih 30 poena, u inicijalnoj poseti prosečan ukupni skor na MMSE, ostvaren na nivou cele grupe iznosi 23.9 ± 5.4 (Tabela 5).

Tabela 5. Demografske karakteristike i opšti kognitivni nivo uzorka u inicijalnoj poseti

N =444	M	SD	Mediana	Minimum	Maximum
Starost (godine)	72.4	6.8	73.0	60.0	89.0
Obrazovanje (godine)	12.8	3.3	12.0	2.0	23.0
MMSE	23.9	5.4	25.0	0.0	30.0

4.3. OPIS UZORKA PO GRUPAMA

U sve tri grupe je značajno veći broj žena - 2/3 u odnosu na muškarce ($\chi^2 = 1.522$, $p < 0.001$). (Tabela 6.)

Tabela 6. Distribucija ispitanika po polu unutar grupa

		Dijagnoza			Total
		Zdravi	BKP	AB	
Pol	Zenski	91	85	118	294
		70.5%	64.4%	64.5%	66.2%
	Muski	38	47	65	150
		29.5%	35.6%	35.5%	33.8%
Total		129	132	183	444

Prosečno najstariji u našem uzorku su ispitanici sa dijagnozom AB, nešto mlađi u grupi BKP i najmlađi su bili zdravi ispitanici. Međutim, razlike u prosečnoj starosti ispitanika posmatrano po grupama dijagnoza, iako statistički (zbog veličine uzorka) nisu i klinički značajne ($F = 2.809$, $p < 0.001$) (Tabela 7).

Tabela 7. Opis uzorka po starosti i obrazovnom nivou unutar grupa

		Dijagnoza				
		A.S.	SD	Median	Perc 25	Perc 75
Starost - godine	Zdravi	71.2	6.9	71	66	76
	BKP	72.5	6.6	73	67	77
	AB	73.0	6.7	73	67	78
Broj godina školovanja	zdravi	13.9	2.9	14	12	16
	BKP	12.9	3.0	12	12	16
	AB	12.0	3.5	12	11	14

Statistički značajna razlika je dobijena između grupa kada se uporede u pogledu obrazovnog nivoa ($F = 13.032$, $p < 0.001$), u smislu da su zdravi ispitanici bili najobrazovaniji, slede oni sa BKP i konačno osobe sa dijagnozom AB. U kliničkom smislu ni ova razlika se ne može smatrati značajnom jer iznosi manje od godinu dana.

U pogledu dužine bolesti ispitanici iz grupa BKP i AB se nisu značajno razlikovali ($H=1.387$, $p > 0.001$) (Tabela 8)

Tabela 8. Opis uzorka prema trajanju bolesti unutar grupa

	Trajanje bolesti				
	A.S.	SD	Median	Perc 25	Perc 75
BKP	3.1	3.2	2.0	1.0	4.0
AB	2.9	2.0	3.0	1.0	4.0

U pogledu prosečnog ostvarenog skora na MMSE u inicijalnoj poseti grupe su se značajno razlikovale ($H=451.344$, $p<0.001$). Poredeći tri grupe između sebe, Dunn-Bonferroni testom, utvrđena je značajna razlika između zdravih i BKP, zdravih i AB i BKP i AB ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). (Tabela 9)

Tabela 9. Opis uzorka prema MMSE skoru unutar grupa

	Ukupni MMSE				
	A.S	SD	Median	Perc 25	Perc 75
Zdravi	29.0	1.2	29	28	30
BKP	26.1	1.2	26	25	27
AB	18.8	4.6	20	17	22

4.4. OPŠTI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

4.4.1. TEST CRTANJA SATA - CDT

Posmatrano na nivou celokupnog uzorka, distribucija skorova pokazuje da najveći broj ispitanika dobija ocene 5 (47.3%), 3 (23.2%) ili 1 (18.7%) (Tabela 10).

Tabela 10. CDT odgovori - ocene

Ocena	CDT	
	N	%
0.0	22	5.0
1.0	83	18.7
2.0	7	1.6
3.0	103	23.2
4.0	19	4.3
5.0	210	47.3
Total	444	100.0

Na CDT ispitanici iz grupe AB ostvaruju prosečno najniži skor (2.4 ± 1.7) u odnosu na grupu BKP (3.9 ± 1.4) i zdrave ispitanike (4.5 ± 1.1). Razlika je statistički visoko značajna ($H=130.165$, $p<0.001$). (Tabela 11).

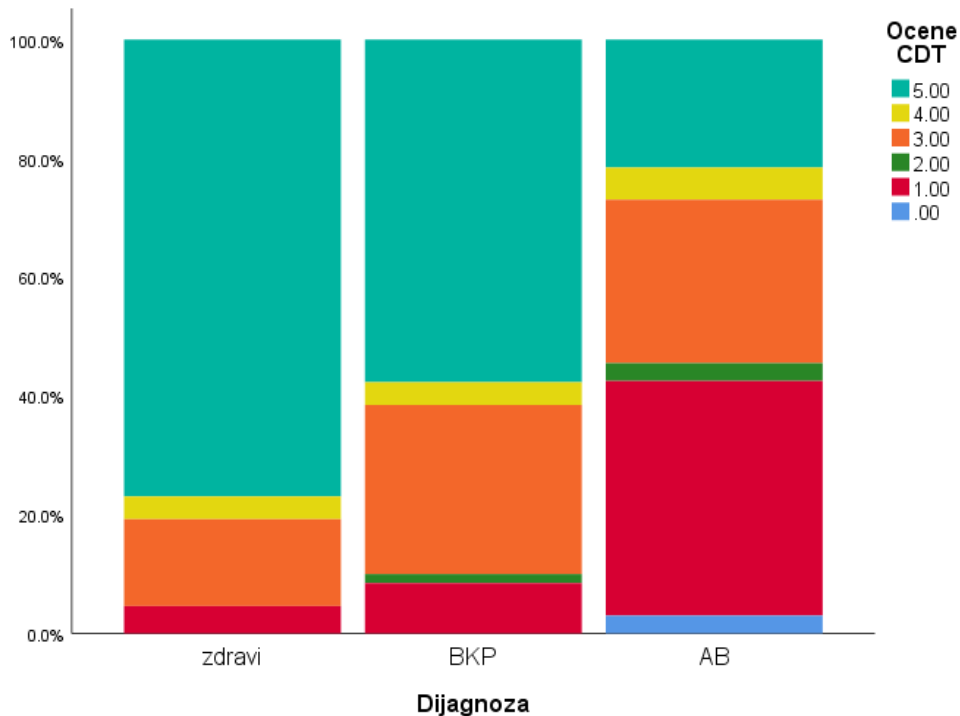
Tabela 11. Postignuće na CDT po grupama

		CDT				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Ukupno	zdravi	4.5	1.1	5.0	5.0	5.0
	BKP	3.9	1.4	5.0	3.0	5.0
	AB	2.4	1.7	3.0	1.0	3.0
	Total	3.5	1.7	4.0	2.0	5.0

Ukoliko analiziramo učinak ispitanika unutar grupa uočava se da zdravi ispitanici uglavnom ostvaruju maksimalni učinak, odnosno skor 5 (76.7%). Slično ostvaruju i ispitanici iz grupe BKP (56.8%), ali i značajan broj odgovora u ovoj grupi je ocenjen ocenom 3 (28.0%). Nasuprot tome, najveći broj obolelih sa dijagnozom AB ostvaruje skor 1 (36.1%) isko su prisutni i skorovi 3 (27.5%) i 5 (19.7%). (Tabela 12 i grafikon 5).

Tabela 12. Distribucija odgovora na CDT po grupama

CDT		Dijagnoza				
		zdravi	BKP	AB	Total	
Ukupno CDT	0.0	0	2	20	22	
		0.0%	1.5%	10.9%	5.0%	
	1.0	6	11	66	83	
		4.7%	8.3%	36.1%	18.7%	
	2.0	0	2	5	7	
		0.0%	1.5%	2.7%	1.6%	
	3.0	19	37	47	103	
		14.7%	28.0%	25.7%	23.2%	
	4.0	5	5	9	19	
		3.9%	3.8%	4.9%	4.3%	
	5.0	99	75	36	210	
		76.7%	56.8%	19.7%	47.3%	
	Total		129	132	183	444
			100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Grafikon 5. Distribucija odgovora na CDT po grupama.

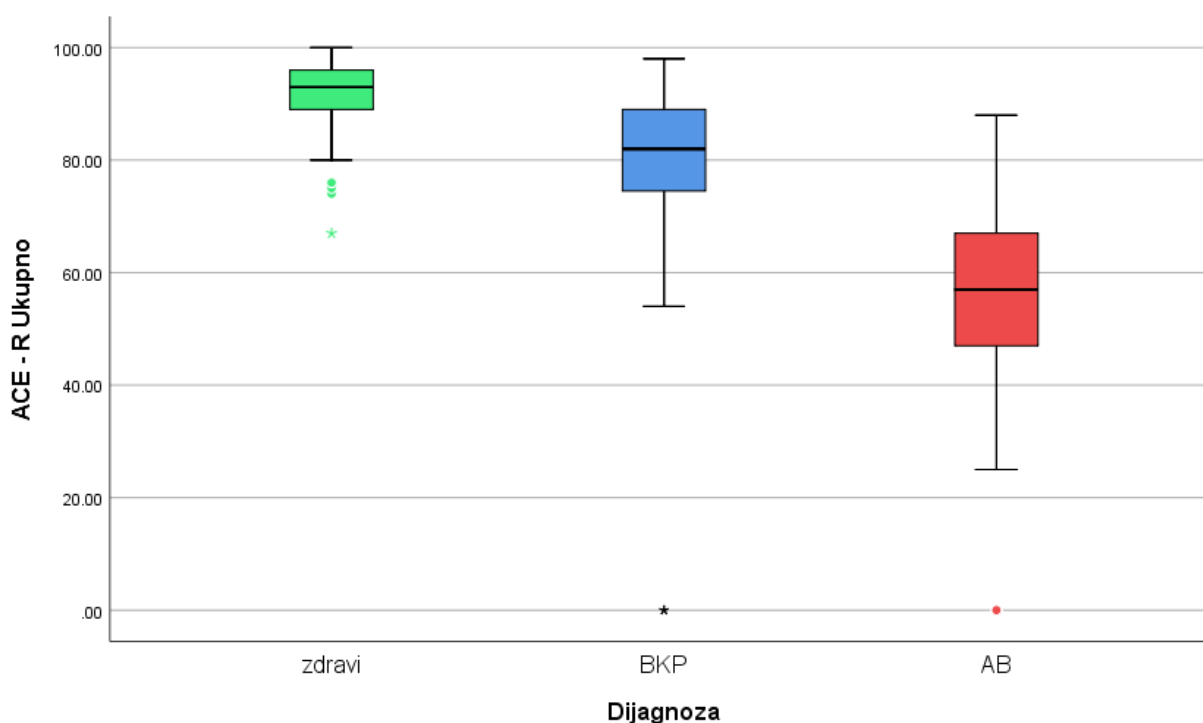
Poređenja unutar grupa pokazuju da je razlika primarno izražena između obolelih iz grupe AB sa jedne strane i grupa BKP ($p < 0.001$) i zdravih ($p < 0.001$), dok je razlika između BKP i zdravih ispitanika značajna na nivou $p = 0.015$.

4.4.2. ADENBRUK TEST ZA PROCENU KOGNICIJE - ACE-R

Rezultati i naknadne analize pokazuju da se u pogledu prosečnih vrednosti ostvarenih ukupno kao i na supskalama ACE-R testa tri grupe ispitanika razlikuju. Od ukupno maksimalnog mogućih 100 poena, najmanje ostvaruju oboleli od AB, slede ispitanici sa dijagnozom BKP pa zdrave osobe iz našeg uzorka (Tabela 13 i grafikon 6). Razlika je i statistički visoko značajna ($H = 310.122$, $p < 0.001$) a naknadna poređenja pokazuju da se sve grupe međusobno razlikuju i statistički značajno (u sva tri poređenja $p < 0.001$)

Tabela 13. ACE - R - Ukupan skor u odnosu na ispitivane grupe

UKUPNO	ACE-R				
	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
zdravi	91.7	6.0	93.0	89.0	96.0
BKP	79.9	13.8	82.0	74.5	89.0
AB	51.9	22.2	57.0	47.0	67.0
Total	71.8	23.8	77.0	61.0	90.0



Grafikon 6. ACE-R - Ukupan skor u odnosu na ispitivane grupe

Suptest Pažnja iz ACE - R takođe omogućava dijagnostičko razlikovanje grupa ispitanika iz našeg uzorka (Tabela 14). Profil postignuća je isti, odnosno graduiran od najslabijeg (u grupi AB - 9.9 ± 4.3) do najboljeg u grupi zdravih ispitanika (17.6 ± 0.9), od maksimalnih 18 koliko je moguće ostvariti na ovom suptestu. Razlika je i o ovom slučaju visoko statistički značajna ($H = 329.869$, $p < 0.001$). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da su dobijene razlike visoko statistički značajne (AB - BKP $p < 0.01$, BKP - zdravi $p < 0.01$ i AB zdravi $p < 0.01$).

Tabela 14. ACE - R - Pažnja u odnosu na ispitivane grupe

PAŽNJA	ACE-R				
	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
zdravi	17.6	.9	18.0	18.0	18.0
BKP	16.0	2.5	16.5	15.0	17.0
AB	9.9	4.3	11.0	8.0	13.0
Total	14.0	4.7	16.0	12.0	18.0

Od maksimalnih 26 poena na testu *Pamćenja*, zdravi ispitanici ostvaruju prosečno 23.4 ± 2.8 poena, BKP - 18.5 ± 5.2 , a ispitanici iz grupe AB - 9.8 ± 5.7 . Razlike su značajne ($H=273.226$) na nivou $p < 0.001$). Naknadna višestruka međugrupna poređenja pokazuju da se sve tri grupe međusobno značajno razlikuju ($p < 0.001$). (Tabela 15).

Tabela 15. ACE-R - Pamćenje u odnosu na ispitivane grupe

		ACE-R				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
PAMĆENJE	zdravi	23.4	2.8	24.0	22.0	25.0
	BKP	18.5	5.2	19.0	15.0	22.5
	AB	9.8	5.7	10.0	6.0	13.0
	Total	16.3	7.5	17.0	10.5	23.0

Suptest *Fluentnost* obuhvata testove fonemske i kategorijalne fluentnosti koji su takođe analizirani odvojeno, ali se u okviru ovog testa ostvarene sirove vrednosti pretvaraju u skalirane skorove. U oba domena najveći skor iznosi 7 pa je ukupna vrednost za ceo suptest 14 poena. Celokupan uzorak ispitanika na ovom zadatku ostvaruje prosečno 7.5 ± 3.7 . U svim naknadnim poređenjima utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između grupa na nivou $p < 0.001$. (Tabela 16).

Tabela 16. ACE-R - *Fluentnost* u odnosu na ispitivane grupe

		ACE-R				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
FLUENTNOST	zdravi	10.4	2.2	11.0	9.0	12.0
	BKP	8.5	2.8	9.0	7.0	10.0
	AB	4.7	3.1	5.0	2.0	7.0
	Total	7.5	3.7	8.0	5.0	10.0

Od ove vrednosti oboleli sa AB dijagnozom odstupaju negativno (4.7 ± 3.1), dok se ispitanici iz grupe BKP i "Zdravi" u pogledu prosečnog skora pozicioniraju u smeru pozitivnog odstupanja. Međugrupne razlike su, u svim poređenjima, i statistički visoko značajne ($H=200.435$, $p<0.001$).

Statistički značajne razlike između ispitivanih grupa beleže se i u suptestu *Jezik* koji obuhvata probe čitanja, pisanja, razumevanja pročitnog i izgovorenog, ponavljanje složenih reči i fraza, imenovanje prezentovanih objekata na slikama ($H=158.488$, $p<0.001$). Od mogućih 26 poena zdravi ispitanici u našem uzorku ostvaruju prosečno poen manje, BKP grupa ostvaruje nešto više od proseka na nivou celokupnog uzorka dok, i u ovom testu, ispitanici sa dijagnozom AB ostvaruju ispodprosečan učinak (17.5 ± 7.8) (Tabela 17). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da su dobijene razlike visoko statistički značajne (AB - BKP $p<0.001$, AB zdravi i BKP - zdravi, $p<0.001$ $p<0.001$).

Tabela 17. ACE-R - *Jezik* u odnosu na ispitivane grupe

		ACE-R				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
JEZIK	zdravi	25.0	1.7	26.0	25.0	26.0
	BKP	22.7	4.2	24.0	21.0	26.0
	AB	17.5	7.8	20.0	15.0	23.0
	Total	21.3	6.5	23.0	20.0	26.0

Na suptestu *Vizuoperceptivnih sposobnosti* registrovan je isti profil distribucije grupnih postignuća sa istim nivoom značajnosti ostvarenih razlika. Razlike su značajne ($H= 165.913$) na nivou $p<0.001$. Naknadna višestruka međugrupna poređenja pokazuju da se sve tri grupe međusobno značajno razlikuju ($p<0.001$). (Tabela 18).

Tabela 18. ACE-R - Vizuoperceptivne sposobnosti u odnosu na ispitivane grupe

		ACE-R				
		A.S.	SD	Median	Perc 25	Perc 75
VIZUO PERCEPTIVNO	zdravi	15.2	1.4	16.0	14.0	16.0
	BKP	14.1	2.7	15.0	13.0	16.0
	AB	10.0	5.0	11.0	8.0	14.0
	Total	12.7	4.3	14.0	11.0	16.0

4.4.3. MATTIS - ova SKALA ZA PROCENU DEMENCIJE

Analiza varijanse pokazuje da su značajne razlike između ispitivanih grupa prisutne u svim supskalama Mattis-ove skale za procenu demencije, posmatrano pojedinačno kao i u Ukupnom skor. Na svim suptestovima oboleli iz grupe AB ostvaruju najslabije postignuće, slede osobe sa BKP i konačno ispitanici iz grupe zdravih osoba. Sve dobijene razlike su statistički visoko značajne ($p<0.001$).

Od maksimalno mogućih 37 poena na supskali *Pažnja* ispitanici iz grupe AB ostvaruju najlošiji skor - 29.7 ± 11.5 , slede ispitanici iz grupa BKP i "Zdravi". Dobijena prosečna postignuća su i statistički značajno različita ($H= 143.074$, $p<0.001$). Poredeći tri grupe međusobno, Dunn-Bonferroni testom, utvrđena je značajna razlika između zdravih i BKP, zdravih i AB i BKP i AB (u svim poređenjima $p<0.001$). (Tabela 19).

Tabela 19. MATTIS - Pažnja u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Pažnja	zdravi	36.2	1.1	37.0	36.0	37.0
	BKP	35.3	3.4	36.0	35.0	37.0
	AB	29.7	11.5	34.0	32.0	35.0
	Total	33.2	8.2	35.0	34.0	36.0

Prema prosečnom postignuću na supskali *Inicijacija i perseveracija* tri grupe ispitanika se jasno izdvajaju, ponovo na štetu AB grupe koja od maksimalnog broja poena (37) ostvaruje prosečno 23.4 ± 10.5 ($H=215.884$, $p<0.001$) (Tabela 20). Dobijene razlike u postignućima tri grupe su značajne u svim međusobnim poređenjima (AB-BKP $p<0.001$; AB-zdravi, $p<0.001$; BKP-zdravi, $p<0.001$).

Tabela 20. MATTIS - Inicijalizacija i perseveracija u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Inicijalizacija	zdravi	35.4	2.7	37.0	35.0	37.0
	iBKP	33.1	4.6	34.0	31.5	37.0
Perseveracija	AB	23.4	10.5	26.0	20.0	31.0
	Total	29.8	9.1	32.5	27.0	37.0

Na supskali *Konstrukcija* grupe zdravih i ispitanika iz grupe BKP ostvaruju skoro identičan grupni skor (Tabela 21), te se statistički značajna razlika ($H=72.844$, $p<0.001$) dobija samo u poređenju ovih grupa sa AB grupom (AB - BKP, $p<0.001$; AB - "Zdravi", $p<0.001$). Ovaj podatak pokazuje da ovaj supstest Mattis - skale ne može da razlikuje zdrave od osoba sa BKP u dijagnostičkom procesu.

Tabela 21. Mattis - Konstrukcija u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Konstrukcija	zdravi	5.9	.3	6.0	6.0	6.0
	BKP	5.9	.8	6.0	6.0	6.0
	AB	4.7	2.2	6.0	4.0	6.0
	Total	5.4	1.6	6.0	6.0	6.0

Supskala *Konceptualizacija* obuhvata 6 odeljaka sa na kojim je moguće ostvariti najviše 39 poena. Razlike predstavljene u tabeli i grafikonu 20 pokazuju razlike visoko statistički značajne među ispitivanim grupama ($H=110.515$, $p<0.001$). Naknadna poređenja pokazuju, da se u svim komparacijama grupe međusobno značajno razlikuju (AB - BKP $p<0.001$; AB - Zdravi $p<0.001$; BKP - Zdravi $p<0.01$) (Tabela 22).

Tabela 22. Mattis - Konceptualizacija u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Konceptualizacija	zdravi	34.1	2.9	35.0	33.0	36.0
	BKP	32.6	4.4	33.0	31.0	35.0
	AB	25.9	11.1	30.0	24.0	33.0
	Total	30.3	8.5	33.0	30.0	35.0

Na supskali *Pamćenje* tri grupe ispitanika ostvaruju postignuća koja se i statistički značajno razlikuju ($H=279.219$, $p<0.001$), što potvrđuju i posthoc analize - u sva tri slučaja $p<0.001$. Dakle, grupa zadataka iz okvira ovog supresta ima visoku senzitivnost u razlikovanju tri dijagnostička entiteta u našem uzorku ispitanika (Tabela 23).

Tabela 23. Mattis - Pamćenje u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Pamćenje	zdravi	23.7	2.9	25.0	24.0	25.0
	BKP	20.7	4.1	22.0	18.5	24.0
	AB	11.6	6.1	12.0	9.0	16.0
	Total	17.8	7.1	20.0	13.0	24.0

Konačno, poređenja postignuća ispitanika u pogledu ostvarenog *Ukupnog Skora* na Mattis-ovoj skali za procenu demencije pokazuje postojanje razlika među grupama koje su visoko statistički značajne ($H=275.347$, $p<0.001$) (Tabela 24). Naknadna višestruka međugrupna poređenja pokazuju da se sve tri grupe međusobno značajno razlikuju ($p<0.001$).

Tabela 24. Mattis - Ukupan skor u odnosu na ispitivane grupe

		MATTIS				
		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc 75
Ukupno	zdravi	135.3	7.3	137.0	133.0	140.0
	BKP	127.6	13.7	129.0	124.0	135.0
	AB	95.3	38.6	110.0	94.0	117.0
	Total	116.5	31.7	126.0	111.0	135.0

4.5. DOMENSKI ORIJENTISANI TESTOVI

4.5.1. VERBALNO EPIZODIČKO PAMĆENJE

4.5.1.1. REJOV TEST AUDITIVNOG VERBALNOG UČENJA - RAVLT

Na testu verbalnog pamćenja RAVLT u sva tri aspekta koji uključuju *Neposredno učenje* sa uzastopnim ponavljanima, *spontanu Evokaciju* i *Rekogniciju*, dobijaju se statistički visoko značajne razlike između grupa ispitanika (Tabela 25).

Tabela 25. Prosečna postignuća na RAVLT po grupama

RAVLT		A.S.	SD	Median	Percent. 25	Percent. 75	F
<i>Neposredno</i>	zdravi	46.4	10.0	48.0	39.0	54.0	
	BKP	33.9	10.2	33.0	28.0	38.0	273.332
5 ponavljanja	AB	19.8	9.8	21.0	15.0	27.0	<0.001
Ukupno	Total	31.7	14.9	31.0	21.5	42.0	
<i>Spontana</i>	zdravi	8.2	3.6	8.0	6.0	11.0	
	BKP	3.8	3.3	3.0	1.0	6.0	250.529 ^a
	AB	0.8	1.6	0.0	0.0	1.0	<0.001
	Total	3.8	4.2	2.0	0.0	7.0	
<i>Rekognicija</i>	zdravi	13.2	2.4	14.0	13.0	15.0	
	BKP	10.9	3.6	12.0	9.0	14.0	114.289 ^a
	AB	7.5	5.2	8.0	2.0	12.0	<0.001
	Total	10.2	4.7	12.0	8.0	14.0	

a - Kruskal - Wallis Test (H)

Na *Neposrednom učenju* koje je prezentovano kroz zbirni rezultat uspešno ponovljenih reči iz pet uzastopnih pokušaja učenja liste od 15 reči, oboleli iz grupe AB ostvaruju najslabije postignuće (19.8±9.8), slede ispitanici sa dijagnozom BKP (33.9±10.2) i konačno zdravi ispitanici koji neposredno pamte prosečno najviše reči sa liste (46.4±10.0). Razlike su visoko

statistički značajne ($p < 0.001$), a naknadna poređenja među grupama (AB - BKP, AB - zdravi, BKP - zdravi) pokazuju da su sve dobijene međugrupne razlike takođe visoko značajne (u sva tri slučaja $p < 0.001$)

Ispitanici iz grupe zdravih ostvaruju prosečno najviše postignuće i prilikom *spontane Evokacije* na testu RAVLT (8.2 ± 3.6) koja reflektuje kapacitet spontano reprodukovanih reči nakon perioda odlaganja, a najslabije oboleli sa dijagnozom AB koji u ovoj fazi testiranja pamćenja ne uspeju da se spontano prisete niti jedne reči (0.8 ± 1.6). Ispitanici dijagnostikovani kao BKP prosečno se prisećaju 3.8 ± 3.3 reči što je manje od polovine od ukupnog broja reči koje je ova grupa uspešno upamtila u poslednjem, 5-tom pokušaju u fazi *Neposrednog učenja* (7.7 ± 2.7) za razliku od grupa zdravih ispitanika koji u ovoj fazi gube manje od 1/4 od ukupnog broja prethodno naučenih reči. Dobijena razlika je visoko statistički značajna ($F = 250.529$, $p < 0.001$), a naknadna statistička poređenja grupa međusobno takođe pokazuju da se sve tri grupe značajno razlikuju u pogledu ove varijable ($p < 0.001$) (Tabele 25 i 26 i grafikon 7).

Identičan profil rezultata dobijen je i u fazi *Rekognicije*: najslabije grupno postignuće evidentira se u grupi AB (7.5 ± 5.2), slede ispitanici iz grupe BKP (10.9 ± 3.6) i konačno zdravi ispitanici sa prosečnim postignućem od 13.2 ± 2.4 tačno prepoznate reči. Razlika je visoko statistički značajna ($H = 114.289$, $p < 0.001$), a post hoc analize su pokazale da se, u svim poređenjima, sve tri grupe međusobno značajno razlikuju ($p < 0.001$) (Tabela 25).

U tabeli 26 prikazane su prosečne vrednosti i odstupanja po grupama, ostvareni za svaki od 5 pokušaja u fazi *Neposrednog učenja i pamćenja*, a u grafikonu 7 i grafički prikaz distribucije grupnih odgovora.

Grupe se razlikuju ne samo po ostvarenim skorovima u finalnim fazama testa pamćena već i u delu koji se odnosi na sam proces učenja. Naime u ponovljenim pokušajima kriva učenja, u slučaju ispitanika iz grupe zdravih, pokazuje jasan priraštaj u broju upamćenih reči koje uspešno reprodukuju tokom pet pokušaja neposrednog učenja. Ispitanici iz grupe BKP inicijalno neposredno upamte manji broj reči (3.7 ± 1.6) nego što je slučaj sa zdravim ispitanicima (5.0 ± 1.4) ali pokazuju trend rasta tokom ponovljenih pokušaja. Međutim, kod BKP ispitanika kapacitet priraštaja je ipak usporen i ranije limitiran - praktično dostiže plato u 4. pokušaju. Ispitanici iz grupe AB nakon prvog prezentovanja stimulusnih reči uspešno reprodukuju samo 2.3 ± 1.5 od ukupno 15 reči, u sledećem pokušaju taj broj se uveća za oko jednu reč (3.2 ± 1.8) ali ostala

ponavljanja nakon toga praktično ne rezultuju priraštajem u broju upamćenih reči (Tabela 26 i grafikon 7).

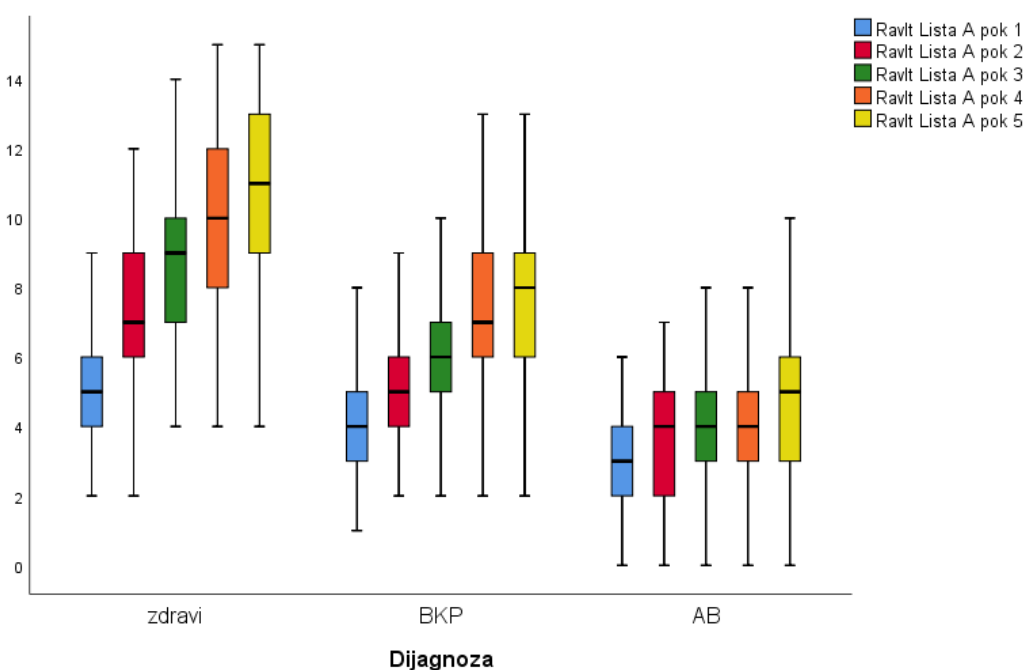
Tabela 26. Prosečna postignuća na RAVLT - *Neposredno Učenje*, Pokušaji 1 - 5

		RAVLT				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Lista A Pokušaj 1	zdravi	5.0	1.4	5.0	4.0	6.0
	BKP	3.7	1.6	4.0	3.0	5.0
	AB	2.3	1.5	2.0	1.0	4.0
	Total	3.5	1.9	4.0	2.0	5.0
Lista A Pokušaj 2	zdravi	7.4	2.2	7.0	6.0	9.0
	BKP	5.3	2.1	5.0	4.0	6.0
	AB	3.2	1.8	3.0	2.0	4.0
	Total	5.0	2.6	5.0	3.0	7.0
Lista A Pokušaj 3	zdravi	8.7	2.4	9.0	7.0	10.0
	BKP	6.2	2.3	6.0	5.0	7.0
	AB	3.8	2.2	4.0	3.0	5.0
	Total	5.9	3.1	6.0	4.0	8.0
Lista A Pokušaj 4	zdravi	10.0	2.5	10.0	8.0	12.0
	BKP	7.1	2.5	7.0	6.0	9.0
	AB	4.0	2.3	4.0	3.0	5.0
	Total	6.6	3.5	6.0	4.0	9.0
Lista A Pokušaj 5	zdravi	10.9	2.8	11.0	9.0	13.0
	BKP	7.7	2.7	8.0	6.0	9.0
	AB	4.2	2.4	4.0	3.0	6.0
	Total	7.2	3.8	7.0	4.0	10.0

Grupe se razlikuju i pogledu prosečne razlike između postignuća prilikom Sponatne evokacije i uspeha u poslednjem pokušaju u fazi *Neposrednog učenja* (Lista A5) u smislu da je najveća razlika u grupi BKP (-3.8 ± 2.1), potom u grupi AB (-3.4 ± 2.1) i konačno u grupi zdravih

ispitanika (-2.7±2.4). Razlike su značajne na nivou $p < 0.001$, $H = 15.584$. U naknadnim poređenjima ustanovljeno je da se razlikuju grupe AB i "Zdravi" ($p < 0.05$) i BKP i "Zdravi" ($p < 0.001$) dok se grupe AB i BKP ne razlikuju značajno.

Grupe se razlikuju i u pogledu razlike u učinku u fazi *Rekognicije* u odnosu na *spontanu Evokaciju*, odnosno odloženo slobodno prisećanje ($H = 19.499$, $p < 0.001$). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da se razlikuju grupe AB i "Zdravi" ($p < 0.01$) i BKP i "Zdravi" ($p < 0.001$) dok razlika između AB i BKP nije statistički značajna ($p > 0.05$).



Grafikon 7. Distribucija grupnih postignuća u pet pokušaja tokom Neposrednog učenja - RAVLT.

4.5.1.2. TEST SLOBODNOG I SELECTIVNO POTPOMOŽUTOG PODSEĆANJA - FCSRT - GB

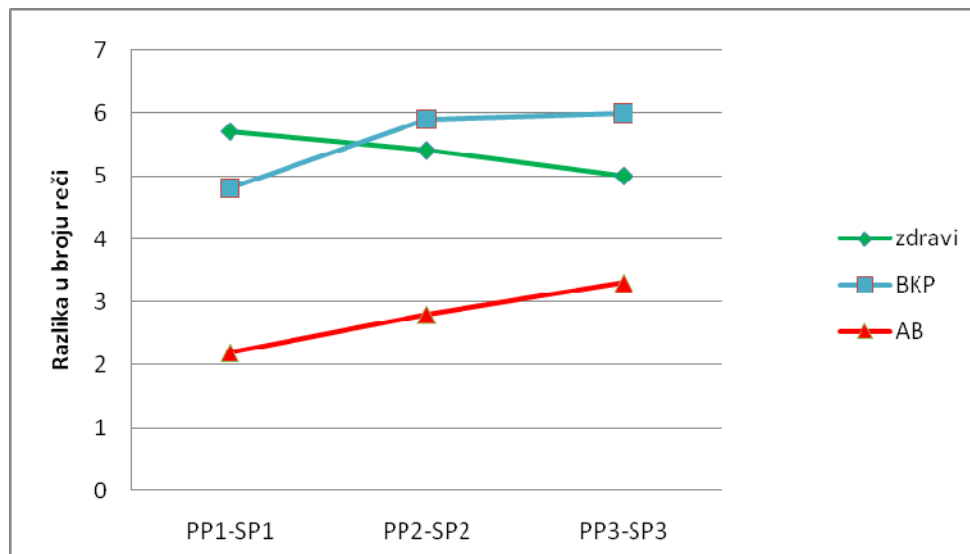
U tabeli 27 su prikazani prosečni skorovi ispitanika po grupama tokom 3 pokušaja učenja i pamćenja u uslovima *Spontanog* i *Potpomožutog podsećanja*.

Tabela 27. FCSRT - GB - Spontano i potpomognuto podsećnje u tri pokušaja u odnosu na ispitivane grupe

FCSRT - GB		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Spontano prisećanje	zdravi	5.4	2.3	6.0	4.0	7.0
1. Pokušaj	BKP	3.1	2.1	3.0	2.0	5.0
	AB	1.2	1.4	0.0	0.0	2.0
Potpomognuto prisećanje	zdravi	11.1	3.2	11.0	9.0	14.0
1. Pokušaj	BKP	7.8	4.0	8.0	5.0	10.0
	AB	2.9	3.3	2.0	0.0	4.0
Spontano prisećanje	zdravi	7.6	2.9	8.0	6.0	9.0
2. Pokušaj	BKP	4.0	3.0	4.0	1.0	6.0
	AB	1.1	1.6	0.0	0.0	2.0
Potpomognuto prisećanje	zdravi	13.0	3.1	14.0	12.0	15.0
2. Pokušaj	BKP	9.7	4.2	11.0	6.5	13.0
	AB	3.2	3.4	2.0	0.0	5.0
Spontano prisećanje	zdravi	9.2	3.2	10.0	7.0	11.0
3. Pokušaj	BKP	5.2	3.8	5.0	2.0	8.0
	AB	1.1	1.8	0.0	0.0	2.0
Potpomognuto prisećanje	zdravi	14.2	2.9	15.0	14.0	16.0
3. Pokušaj	BKP	11.2	4.4	13.0	8.0	15.0
	AB	3.7	3.8	3.0	0.0	6.0

Grupe se razlikuju i u broju neposredno upamćenih reči prikazanih kroz broj spontano prizvanih reči u prvom pokušaju (Spontano prisećanje) koji je u grupi zdravih ispitanika iznosio 5.4 ± 2.3 (4 - 7). Međutim, grupa BKP inicijalno ispravno memoriše samo 3.1 ± 2.1 (2 - 5) reči, dok AB ispitanici tek 1.2 ± 1.4 (0 - 2) reči. Podsećanje davanjem ključa sledi fazu spontnog i olakšava prisećanje, registruje se većim skorom. Kako se vidi iz grafikona 14, najveća razlika između učinka u *Spontanom prisećanju* i učinka u *Potpomognutom prisećanju* u prvom pokušaju, izražena kroz povećanje broja prizvanih reči, beleži se u grupi zdravih ispitanika

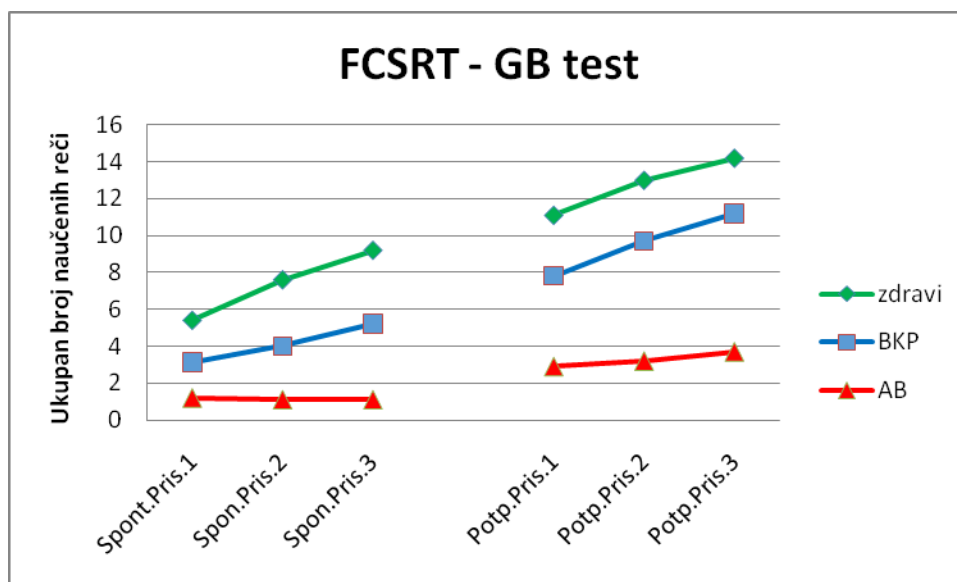
($+5.7 \pm 2.2$), ali efekat asocijacije je najizraženiji u grupi BKP. U ovoj grupi efekat davanja semantičkog ključa ("potpomaganja") je u svakom sledećem pokušaju sve veći ($+4.7 \pm 2.9$, $+5.8 \pm 2.9$, $+6.0 \pm 3.2$), a takođe je prisutan i u grupi AB ($+1.8 \pm 2.4$, $+2.1 \pm 2.4$, $+2.5 \pm 2.9$), dok je najslabiji u grupi zdravih ($+5.7 \pm 2.2$, $+5.4 \pm 2.2$, $+5.0 \pm 2.3$) gde pokazuje trend pada. Prosečno najveći priraštaj beleži se u grupi BKP (5.5 ± 2.6 reči). Razlike su i statistički značajne u svim poređenjima ($p < 0.001$). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da su, osim u prvom pokušaju učenja, gde se razlike potvrđuju između sve tri grupe (AB-BKP $p < 0.05$, AB-"Zdravi" $p < 0.001$, BKP-"Zdravi" $p < 0.001$), u kasnijim pokušajima učenja, kao i prosečno posmatrano razlike statistički značajne samo između grupe AB s jedne strane i zdravih osoba i BKP s druge strane ($p < 0.001$ u oba slučaja), dok se grupe zdravih i BKP međusobno ne razlikuju ($p > 0.05$) (tabela 27 i grafikon 8).



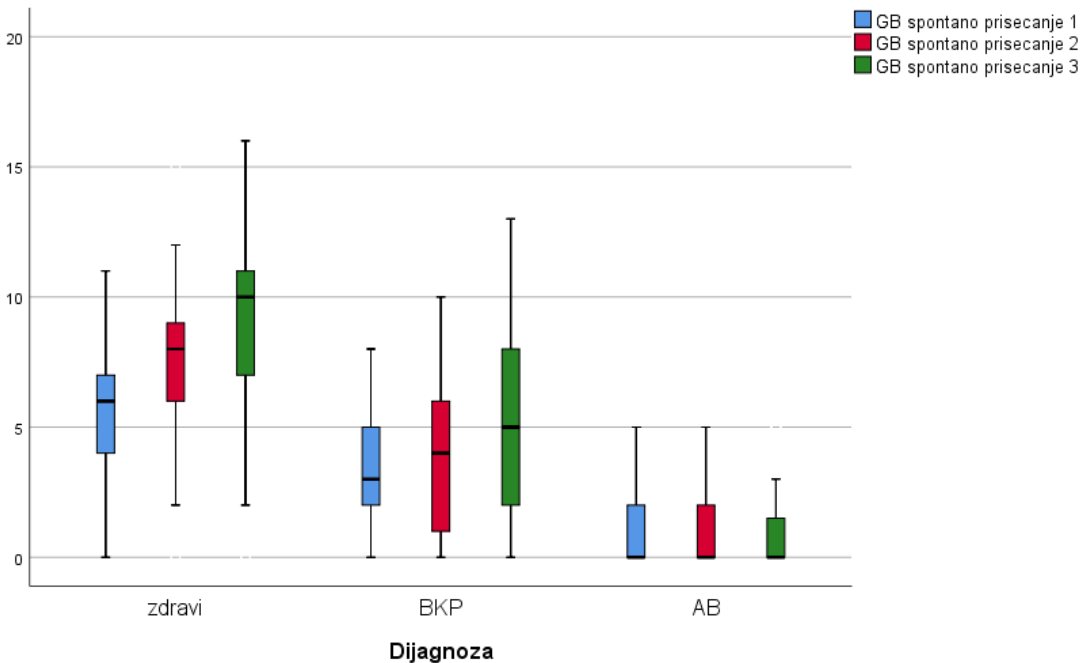
Grafikon 8. Doprinos potpomaganja u prisećanju u FCSRT - GB kroz grupe

U tri pokušaja učenja i prizivanja naučenih reči u *Spontanom prisećanju* tri grupe ispitanika se razlikuju i u veličini priraštaja: dok zdravi ispitanici u ovoj fazi učenja prosečno povećavaju broj upamćenih reči za 1.9 ± 1.2 iz pokušaja u pokušaj i imaju inicijalno veći skok ($+2.2 \pm 2.1$; $+1.7 \pm 1.8$), ispitanici iz BKP grupe prosečno povećavaju opseg upamćenog za 1.0 ± 1.5 reč, ali sa manjim inicijalnim prirastom ($+0.8 \pm 2.2$; $+1.2 \pm 1.2$). Nasuprot njima, oboleli iz grupe AB ne beleže pozitivan priraštaj u tri ponovljena pokušaja *Spontanog prisećanja* (0.0 ± 0.7 reči) (-0.1 ± 1.3 , 0.1 ± 1.1) ($p < 0.001$). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da se sve tri grupe i statistički razlikuju u prosečnom priraštaju ($p < 0.001$) (Grafikon 9 i 10).

U *Potpomognutom prisećanju* koje je bazirano na asocijativnom učenju putem davanja semantičkog ključa, najveći prosečni priraštaj beleži se u grupi BKP ($+1.7 \pm 1.4$). Slede ispitanici iz grupe zdravi ($+1.6 \pm 1.2$) ($+1.9 \pm 2.1$; $+1.3 \pm 1.3$) i konačno oboleli iz grupe AB sa najmanjim, ali sada pozitivnim i stabilnim prosečnim priraštajem ($+0.4 \pm 1.0$) ($+0.3 \pm 1.6$; 0.5 ± 1.5). Sve razlike su značajne na nivou ($p < 0.001$). Međutim, u svim situacijama u naknadnim međugrupnim poređenjima razlike se dobijaju samo između grupa AB sa jedne strane i zdravih (u svim aspektima $p < 0.001$) i BKP (u svim aspektima $p < 0.001$) sa druge strane. (Grafikon 9).



Grafikon 9. Priraštaj u Spontanom odloženom i Potpomognutom prisećanju kroz grupe



Grafikon 10. FCSRT - GB Spontano prisećanje Pokušaji I - III

Kako se može videti iz tabele 28, evidentne su statistički značajne razlike u prosečnim postignućima ispitanika u ispitivanim grupama ($p < 0.001$), u svim aspektima testa.

U *Odloženom spontanom prisećanju* prosečno najslabije postignuće ostvaruju bolesnici iz grupe AB (0.5 ± 1.3), zatim u BKP grupi (4.2 ± 4.0) i najbolji učinak je registrovan u grupi zdravih osoba (8.9 ± 3.4). U svim ostalim ispitanim aspektima i fazama testa dobijen je isti profil razlika: *Odloženom potpomognutom prisećanju*, *Ukupnom spontanom prisećanju*, *Ukupnom potpomognutom prisećanju*, *Rekogniciji*, *Totalnom skor*u i *Indeksu pamćenja*.. Naknadnim poređenjima, Dunn-Bonferroni testom, utvrđeno je da su sve razlike između grupa statistički značajne, odnosno između zdravih i BKP ($p < 0,001$), zdravih i AB ($p < 0,001$) i BKP i AB ($p < 0,001$).

Tabela 28. FCSRT - GB - Najvažniji parametri testa u odnosu na ispitivane grupe

FCSRT GB							H	
		A.S	SD	Median	Perc.. 25	Perc. 75	P	
ODLOŽENO	Zdravi	8.9	3.4	9.0	7.0	11.0		
Spontano prisećanje	BKP	4.2	4.0	4.0	0.0	7.0	265.823	
	AB	0.5	1.3	0.0	0.0	0.0	<0.001	
	Total	4.0	4.6	2.0	0.0	8.0		
ODLOŽENO	Zdravi	14.3	3.1	16.0	14.0	16.0		
Potpomognuto prisećanje	BKP	10.9	4.9	13.0	7.5	15.0	258.384	
	AB	3.0	4.0	1.0	0.0	6.0	<0.001	
	Total	8.6	6.4	10.0	2.0	15.0		
Spontano prisećanje	Zdravi	22.2	7.7	23.0	18.0	27.0		
UKUPNO	BKP	12.3	8.1	12.0	4.5	18.0	255.832	
	AB	3.4	4.4	1.0	0.0	6.0	<0.001	
	Total	11.5	10.3	8.0	2.0	20.0		
Potpomognuto prisećanje	Zdravi	38.3	8.6	41.0	35.0	44.0		
UKUPNO	BKP	28.7	11.8	32.0	22.0	37.0	253.680	
	AB	9.8	10.1	8.0	0.0	17.0	<0.001	
	Total	23.7	15.9	25.0	8.5	38.0		
Rekognicija	Zdravi	15.1	2.7	16.0	16.0	16.0		
UKUPNO	BKP	13.7	3.9	15.0	14.0	16.0	216.359	
	AB	7.0	6.1	7.0	0.0	13.0	<0.001	
	Total	11.4	6.0	14.0	8.0	16.0		
TOTALNI SKOR	Zdravi	60.5	15.4	63.0	54.0	71.0		
	BKP	41.0	18.7	41.0	28.0	55.0	267.276	
	AB	13.1	13.9	9.0	.0	21.0	<0.001	
	Total	35.2	25.4	35.0	11.5	59.0		
Indeks pamćenja	Zdravi	0.7	0.2	0.7	0.5	0.8		
	BKP	0.5	0.2	0.5	0.3	0.7	231.373	
	AB	0.2	0.2	0.1	0.0	0.3	<0.001	
	Total	0.4	0.3	0.4	0.1	0.7		

4.5.2. GOVOR - KONFRONTACIONO IMENOVANJE

4.5.2.1. BOSTONSKI TEST IMENOVANJA - BNT

Kako se može videti iz tabele 29. ispitanici iz grupe AB pokazuju značajno sniženje sposobnosti konfrontacionog imenovanja u oba ispitana parametra BNT u poređenju sa ispitanicima iz druge dve grupe. U pogledu *Ukupnog učinka* na testu koji obuhvata pojmove koji su edukativno poznati ispitaniku, bolesnici iz AB grupe ostvaruju najslabije prosečno postignuće kod kojih je od 60 zadatih prosečno ispitano 39.5 ± 24.0 pojma, a u domenu koji obuhvata samo *Tačno spontano imenovane* i pojmove imenovane uz podsećanje putem semantičkog ključa, ova grupa ostvaruje prosečan skor 28.4 ± 18.7 . U oba aspekta razlika u učinku u odnosu na druge dve grupe je visoko statistički značajna ($H=131.048$, $p<0.001$ i 186.871 , $p<0.001$).

Tabela 29. Postignuće na zadacima BNT u odnosu na ispitivane grupe

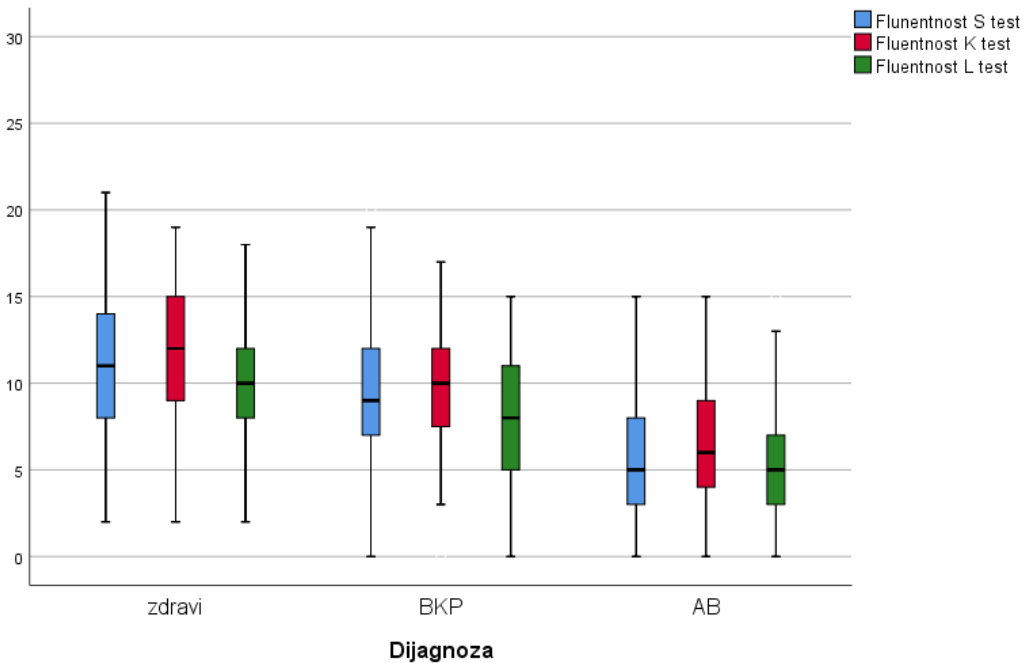
		BNT				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
<i>Ukupno</i>	zdravi	58.0	2.4	59.0	57.0	60.0
	BKP	55.7	7.9	57.0	55.0	59.0
	AB	39.5	24.0	54.0	.0	57.0
	Total	49.7	18.2	57.0	53.0	59.0
<i>Tačni</i>	zdravi	51.4	6.6	53.0	49.0	56.0
	BKP	46.1	10.4	49.0	41.0	54.0
	AB	28.4	18.7	35.0	.0	42.0
	Total	40.4	17.1	45.0	35.0	53.0

Grupe se značajno razlikuju i u pogledu prosečne razlike između ova dva parametra (*Ukupni učinak* i *Tačni odgovori*) koja u grupi AB iznosi 11.1 ± 9.6 , BKP 9.6 ± 7.2 i u grupi zdravih osoba 6.6 ± 5.5 ($H=22.188$, $p<0.001$). Naknadna međugrupna poređenja su pokazala da se razlikuju grupe AB i "Zdravi" ($p<0.001$) i BKP i "Zdravi" ($p<0.01$), dok se grupe AB i BKP ne razlikuju značajno ($p>0.05$).

4.5.3. VERBALNA FLUENTNOST

4.5.3.1. TESTOVI FONEMSKJE I KATEGORIJALNE FLUENTNOSTI

Na testovima Verbalne *Fonemske fluentnosti* (SKL) primenjenim u ovom istraživanju potvrđene su razlike u postignućima tri grupe ispitanika (Tabela 30 i grafikon 11).



Grafikon 11. Fonemska flunentnost - fonemi pojedinačno u odnosu na ispitivane grupe

I u ovom testu, najproduktivniji su zdravi ispitanici koji, ukupno, na tri zadata fonema prosečno produkuju 33.3 ± 10.3 pojma, zatim ispitanici iz grupe BKP sa prosečno 27.3 ± 9.9 reči i najslabiji su, očekivano ispitanici sa dijagnozom AB - 17.3 ± 10.8 reči. Razlika je visoko statistički značajna ($F=94.581$, $p<0.001$). Dobijene razlike, za svaki fonem pojedinačno, kao i ukupno, su visoko statistički značajne (fonemske reči na "S" $F=80.815$, $p<0.001$, "K" $F=81.221$, $p<0.001$, "L"= 76.402 , $p<0.001$).

Tabela 30. Fonemska fluentnost prema ispitivanim grupama

FONEMSKA						
FLUENTNOST		A.S	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
	zdravi	11.3	4.0	11.0	8.0	14.0
Fluentnost	BKP	9.3	3.8	9.0	7.0	12.0
S test	AB	5.7	3.9	5.0	3.0	8.0
	Total	8.4	4.5	8.0	5.0	11.0
	zdravi	12.1	4.0	12.0	9.0	15.0
Fluentnost	BKP	9.9	3.9	10.0	7.5	12.0
K test	AB	6.4	4.0	6.0	4.0	9.0
	Total	9.1	4.6	9.0	6.0	12.0
	zdravi	9.9	3.5	10.0	8.0	12.0
Fluentnost	BKP	8.2	3.4	8.0	5.0	11.0
L test	AB	5.2	3.5	5.0	3.0	7.0
	Total	7.4	4.0	7.0	5.0	10.0
	zdravi	33.3	10.3	33.0	26.0	41.0
Fluentnost	BKP	27.3	9.9	27.5	19.5	33.0
SKL Ukupno	AB	17.3	10.8	18.0	11.0	23.0
	Total	25.0	12.4	25.0	16.0	33.0
	zdravi	11.1	3.4	11.0	8.7	13.7
Fluentnost	BKP	9.1	3.3	9.2	6.5	11.0
SKL prosek	AB	5.8	3.6	6.0	3.7	7.7
	Total	8.3	4.1	8.3	5.3	11.0

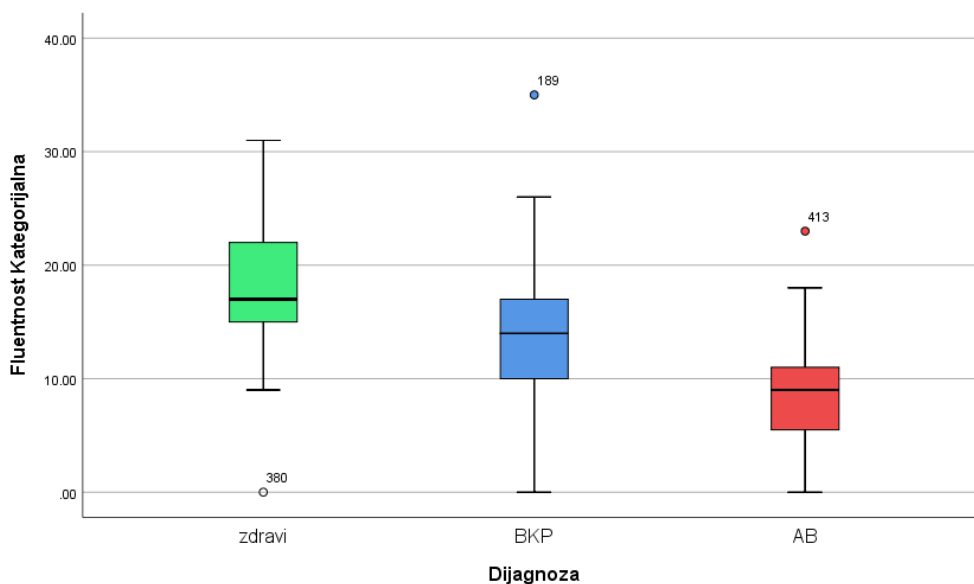
Dalja multipla poređenja su pokazala postojanje međugrupnih razlika u svim poređenjima koje su statistički visoko značajne: Fonem "S": AB - BKP $p < 0.001$; AB - "Zdravi" $p < 0.001$, "Zdravi" - BKP $p < 0.01$; fonem "K": sva poređenja $p < 0.001$, fonem "L": AB - BKP $p < 0.001$; AB - "Zdravi" $p < 0.001$, "Zdravi" - BKP $p = 0.001$; "SKL" Ukupno: sva poređenja $p < 0.001$.

Analiza učinka takođe pokazuje da sve tri grupe ispitanika najbolji učinak ne ostvaruju na prvom fonemu u testu - S, jezički najfrekventijem u odnosu na preostale, već na drugom - fonemu K.

Na testu *Kategorijalne fluentnosti*, takođe, oboleli iz grupe AB ostvaruju značajno najlošiji rezultat (8.4 ± 4.5) u poređenju sa druge dve grupe ispitanika ($F= 144.152$, $p<0.001$), pri čemu ispitanici iz grupe zdravih pokazuju najviši nivo produktivnosti i na ovom testu (tabela 31 i grafikon 12). U svim naknadnim međugrupnim poređenjima dobijene razlike se potvrđuju kao visoko statistički značajne ($p<0.001$).

Tabela 31. Kategorijalna fluentnost prema ispitivanim grupama

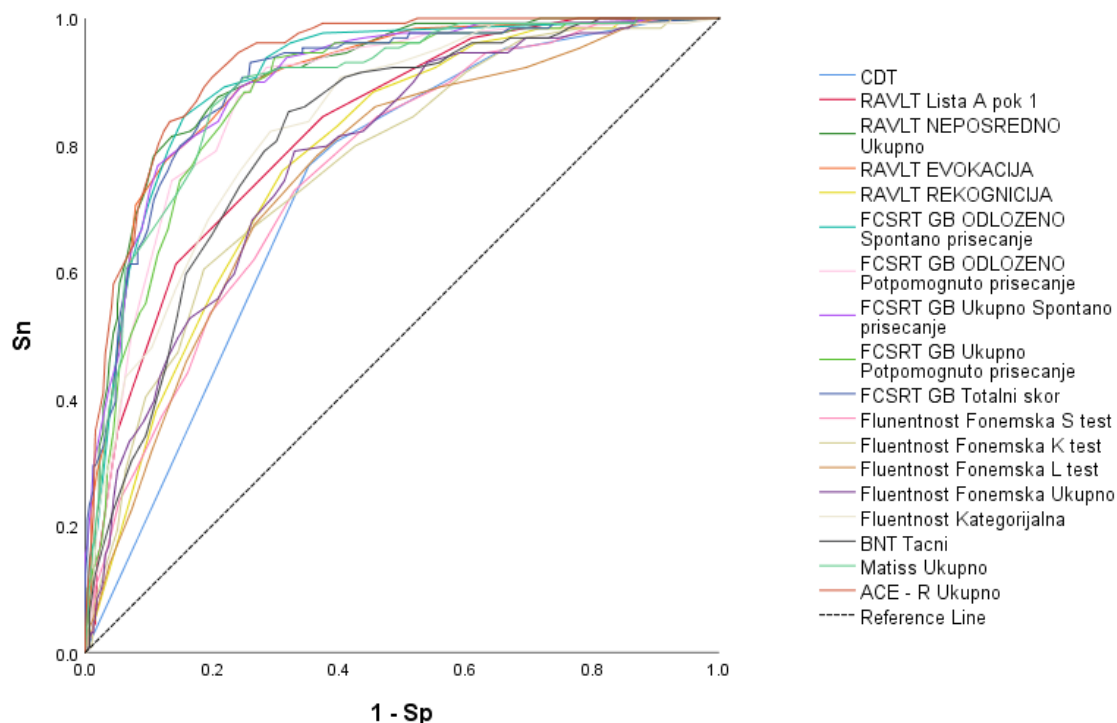
FLUENTNOST					
KATEGORIJALNA	A.S	SD	Median	Perc 25	Perc 75
zdravi	17.9	5.1	17.0	15.0	22.0
BKP	13.8	5.2	14.0	10.0	17.0
AB	8.4	4.5	9.0	5.0	11.0
Total	12.7	6.3	12.0	8.0	17.0



Grafikon 12. Kategorijalna fluentnost prema ispitivanim grupama

4.6. ROC KRIVA I GRANIČNE VREDNOSTI

U grafikonima 13 i 14 i tabelama 32 i 33 su prikazane površine ispod AUC, senzitivnost i specifičnost, granične vrednosti pojedinih parametara testova.



Grafikon 13. ROC kriva i dijagnostička preciznost neuropsiholoških testova u razlikovanju zdravih od osoba sa BKP.

Kako se može videti iz podataka prikazanih u grafikonu 13 i tabeli 32, svi testovi pokazuju dobru dijagnostičku preciznost u *razlikovanju zdravih od osoba sa BKP* (senzitivnost i specifičnost >0.7). Među testovima se u pozitivnom smislu izdvajaju (najveća površina ispod ROC krive): *ACE-R - Ukupni skor* (0.928) za graničnu vrednost 82,5 i blago višom specifičnošću (ROC - 0.907) u odnosu na senzitivnost 0.800; *RAVLT-Neposredno učenje* - (ROC - 0.906), blago višu senzitivnost (0.863) u odnosu na specifičnost (0.814) za granični skor 37/38, *RAVLT - Spontana evokacija* (Spontano odloženo prisećanje) (ROC - 0.900) sa graničnim skorom 5,5 i višom senzitivnošću (0.873) u poređenju sa specifičnošću (0.775) i *FCSRT - GB - Odloženo spontano prisećanje* (ROC - 0.906) za graničnu vrednost 5,5 i ujednačenu senzitivnost (0.844) i specifičnost (0.845); *FCSRT - Ukupno spontano prisećanje* (ROC - 0.902) za granični skor 17,5 i

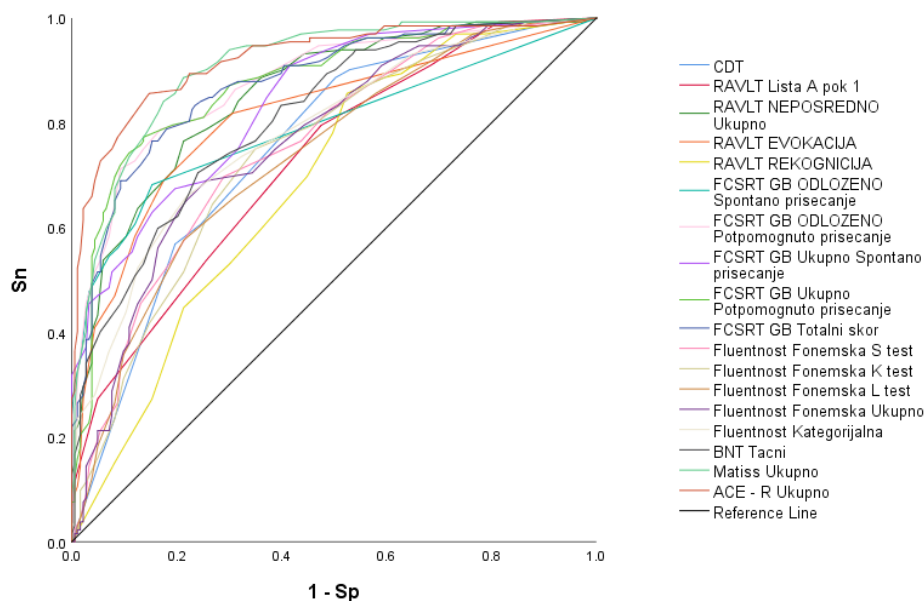
višu senzitivnost (0.886) u odnosu na specifičnost (0.767); *FCSRT - GB - Totalni skor* (ROC - 0.900) sa graničnom vrednošću 37,5 i nižom senzitivnošću (0.739) u odnosu na specifičnost (0.930).

Tabela 32. Dijagnostička vrednost neuropsiholoških testova u razlikovanju zdravih od osoba sa BKP.

Test - Parametar	Area	SE	P vrednost	95% CI		Gran. Skor	Sn	Sp	PPV	NPV
Ukupno CDT	.735	.024	<0.001	.687	.782	4,5	0,647	0,767	0,871	0,471
RAVLT Lista A pokušaj 1	.823	.021	<0.001	.782	.863	3.5	0.625	0.845	0.908	0.480
RAVLT NEPOSREDNO Ukupno	.906	.015	<0.001	.878	.935	37,5	0,863	0,814	0,918	0,709
RAVLT EVOKACIJA	.900	.016	<0.001	.869	.930	5,50	0,873	0,775	0,904	0,714
RAVLT REKOGNICIJA	.782	.022	<0.001	.738	.825	12,5	0,688	0,759	0,875	0,500
FCSRT GB Odloženo Spontano prisećanje	.906	.015	<0.001	.877	.935	5.5	0.844	0.845	0.930	0.689
FCSRT GB - Odloženo Potpomognuto prisećanje	.876	.017	<0.001	.841	.910	10.5	0.714	0.922	0.957	0.569
FCSRT GB - Ukupno Spontano prisećanje	.902	.015	<0.001	.873	.932	17.5	0.886	0.767	0.903	0.733
FCSRT - GB Ukupno Potpomognuto prisećanje	.878	.017	<0.001	.845	.912	10.5	0.714	0.922	0.957	0.569
FCSRT - GB Totalni skor	.900	.016	<0.001	.869	.931	37.5	0.739	0.930	0.963	0.594
FCSRT - GB Indeks pamćenja	.846	.019	<0.001	.809	.883	0.43	0.692	0.907	0.948	0.547
Fluentnost fonemska - S test	.760	.024	<0.001	.714	.807	8.5	0.669	0.729	0.858	0.475
Fluentnost fonemska - K test	.770	.024	<0.001	.723	.816	11.5	0.813	0.605	0.834	0.569
Fluentnost fonemska - L test	.757	.024	<0.001	.709	.804	7.5	0.635	0.783	0.877	0.467
Fluentnost fonemska - Ukupno	.781	.023	<0.001	.736	.826	25.5	0.669	0.791	0.886	0.495
Fluentnost Kategorijalna	.836	.020	<0.001	.797	.875	13.5	0.708	0.822	0.906	0.535
BNT Tacni	.815	.021	<0.001	.774	.856	46.5	0.679	0.853	0.918	0.521
Matiss Ukupno	.888	.016	<0.001	.856	.921	130.5	0.800	0.860	0.933	0.638
ACE - R Ukupno	.928	.012	<0.001	.904	.951	82.5	0.800	0.907	0.954	0.650

Među testovima verbalne fluentnosti izdvaja se *test Kategorijalne fluentnosti* (ROC - 0.836) za graničnu vrednost 13,5 sa boljom specifičnošću (0.822) u odnosu na senzitivnost

(0.708). Visoku dijagnostičku moć ima i *BNT - Tačni* (ROC - 0.815) za graničnu vrednost 46,5 sa nižom senzitivnošću (0.679) i relativno visokom specifičnošću (0.853).



Grafikon 14. ROC kriva i dijagnostička preciznost neuropsiholoških testova u razlikovanju bolesnika sa BKP i AB.

Kada je reč o dijagnostičkoj tačnosti u razlikovanju *kliničkih grupa - BKP i AB* međusobno, ponovo najveću površinu ispod ROC krive pokazuje *ACE - R u Ukupnom postignuću* (ROC - 0.921) sa graničnom vrednošću 70,5 (senzitivnost 0.852 i specifičnost 0.856) i *Mattis skala za procenu demencije - Ukupni skor* (ROC - 0.907) sa graničnom vrednošću 118/119 i nižom senzitivnošću (0.787) u odnosu na specifičnost (0.886). Slede *testovi epizodičkog pamćenja*, u okviru kojih nešto više *FCSRT - GB* u parametrima: *Totalni skor* (ROC - 0.876) za granični skor 27,5 i boljom senzitivnošću (0.847) u odnosu na specifičnost (0.765); *Odloženo potpomognuto prisecanje* (ROC - 0.876) za granični skor 9,5 (senzitivnost 0.907 i specifičnost 0.712) i *Ukupnog potpomognutog prisecanja* (ROC - 0.875) sa graničnim skorom 19,5 i boljom senzitivnošću (0.863) u odnosu na specifičnost (0.773). Sledi drugi test verbalnog pamćenja - *RAVLT*, u parametru *Neposredno učenje - ukupno* (ROC - 0.854), za graničnu vrednost 27,5 i relativno ujednačene vrednosti senzitivnosti (0.787) i specifičnosti (0.765). Dobru dijagnostičku tačnost ima i *BNT* (ROC - 0.810), za graničnu vrednost 42,5 (senzitivnost 0.759 i specifičnost 0.781) (Tabela 33 i grafikon 14).

Tabela 33. Dijagnostička vrednost neuropsiholoških testova u razlikovanju osoba sa BKP od AB bolesnika.

Test - Parametar	Area	SE	P vrednost	95% CI		Gran. skor	Sn	Sp	PPV	NPV
Ukupno CDT	.749	.028	<0.001	.696	.803	2.5	0.497	0.886	0.585	0.559
RAVLT Lista A pokušaj 1	.726	.028	<0.001	.670	.781	2,5	0,524	0,795	0,780	0,547
RAVLT NEPOSREDNO Ukupno	.854	.021	<0.001	.813	.896	27.5	0.787	0.765	0.823	0.721
RAVLT EVOKACIJA	.812	.026	<0.001	.762	.862	1.5	0.825	0.689	0.786	0.739
RAVLT REKOGNICIJA	.685	.030	<0.001	.627	.743	7.5	0.475	0.856	0.821	0.541
FCSRT GB - Odloženo Spontano prisećanje	.793	.028	<0.001	.739	.847	0,50	0,847	0,682	0,787	0,763
FCSRT GB - Odloženo Potpomognuto prisećanje	.876	.020	<0.001	.837	.916	9,5	0,907	0,712	0,814	0,847
FCSRT GB - Ukupno Spontano prisećanje	.840	.022	<0.001	.797	.882	2,5	0,585	0,909	0,899	0,612
FCSRT GB - Ukupno Potpomognuto prisećanje	.875	.020	<0.001	.835	.915	19,5	0,863	0,773	0,840	0,803
FCSRT - GB Totalni skor	.876	.020	<0.001	.836	.915	27.5	0.847	0.765	0.833	0.783
FCSRT - GB - Indeks pamćenja	.866	.021	<0.001	.824	.907	0.36	0.891	0.735	0.823	0.829
Fluentnost fonemska - S test	.754	.027	<0.001	.701	.807	7,5	0,710	0,697	0,765	0,634
Fluentnost fonemska - K test	.741	.028	<0.001	.686	.795	7,5	0,650	0,750	0,783	0,607
Fluentnost fonemska - L test	.735	.028	<0.001	.680	.790	7,5	0,787	0,576	0,720	0,661
Fluentnost Fonemska - Ukupno	.763	.027	<0.001	.710	.816	23.5	0.781	0.651	0.757	0.682
Fluentnost Kategorijalna	.781	.026	<0.001	.730	.833	11.5	0.781	0.659	0.761	0.685
BNT Tacni	.810	.024	<0.001	.763	.857	42.5	0.759	0.704	0.781	0.678
Matiss Ukupno	.907	.017	<0.001	.875	.940	118.5	0.787	0.886	0.906	0.750
ACE - R Ukupno	.921	.016	<0.001	.890	.953	70.5	0.852	0.856	0.891	0.807

4.7. KORELACIJE PARAMETARA NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA SA STAROŠĆU, OBRAZOVANJEM I POLOM

Na tabelama 34 i 35 prikazana je linearna korelacija između pojedinih parametara neuropsiholoških testova i nekih demografskih karaktersitika: starosti, obrazovnog nivoa i pola ispitanika.

Korelacionom analizom je pokazano da postoji značajna, iako blaga, negativna, korelacija između starosti ispitanika i skoro svih odabranih parametara kognitivnih testova. Najjača negativna korelacija sa životnim dobom ispitanika dobijena je za Neposredno učenje i pamćenje - RAVLT ($\rho=-0.254$) i Kategorijalnu fluentnost ($\rho=-0.235$).

U odnosu na obrazovni nivo dobijene su pozitivne vrednosti, takođe vrlo blage ali značajne u odnosu na sve parametre testova. Najjača povezanost sa edukativnim nivoom pokazana je na BNT testu, parametru Ukupni učinak ($\rho=0.283$), zatim ACE - R parametri Pažnja ($\rho=0.236$) i Ukupan skor ($\rho=0.234$).

Pokazana je povezanost između pola, u smislu boljeg učinka žena, i svih parametara testova verbalnog pamćenja (RAVLT i FCSRT - GB), Fonemske fluentnosti i Mattis-ove skale za procenu demencije (Inicijalizacija, Konceptualizacija, Pamćenje i Ukupan skor), dok se razlike približavaju značajnosti u slučaju testova ACE - R (Pamćenje i Fluentnost - skalirana) i Fluentnost kategorijalna (Tabela 35).

Tabela 34. Korelacije parametara neuropsiholoških testova sa starošću i obrazovanjem

Spearman-ov ρ	STAROST		OBRAZOVANJE	
	ρ	P vrednost	ρ	P vrednost
CDT - Ukupno	-.108	.023	.115	.015
RAVLT – Neposredno pamćenje - Ukupno	-.254	<0.001	.169	<0.001
RAVLT - Spontana evokacija	-.219	<0.001	.142	.003
RAVLT - Rekognicija	-.223	<0.001	.133	.005
FCSRT – Gb Spontano odloženo prisećanje	-.230	<0.001	.157	.001
FCSRT – Gb Potpomognuto odloženo prisećanje	-.167	<0.001	.164	.001
FCSRT – Gb Ukupno spontano prisećanje	-.218	<0.001	.148	.002
FCSRT – Gb Ukupno potpomognuto prisećanje	-.183	<0.001	.157	.001
FCSRT – Gb Totalni skor	-.204	<0.001	.159	.001
FCSRT - Indeks pamćenja	-.152	.001	.151	.001
Fluentnost fonemska - S test	-.170	<0.001	.175	<0.001
Fluentnost fonemska – K test	-.209	<0.001	.171	<0.001
Fluentnost fonemska - L test	-.136	.004	.161	.001
Fluentnost fonemska - Ukupno	-.187	<0.001	.181	<0.001
Fluentnost kategorijalna	-.235	<0.001	.104	.029
BNT - Ukupno	-.178	<0.001	.283	<0.001
BNT – Tačni odgovori	-.178	<0.001	.218	<0.001
Matiss – Pažnja	-.154	.001	.180	<0.001
Matiss - Inicijalizacija	-.156	.001	.167	<0.001
Matiss – Konstrukcija	-.046	.331	.110	.021
Matiss - Konceptualizacija	-.213	<0.001	.198	<0.001
Matiss - Pamćenje	-.220	<0.001	.182	<0.001
Matiss - Ukupno	-.228	<0.001	.211	<0.001
ACE – R - Ukupno	-.192	<0.001	.234	<0.001
ACE – R - Pažnja	-.171	<0.001	.236	<0.001
ACE – R - Pamćenje	-.159	.001	.212	<0.001
ACE – R - Fluentnost	-.235	<0.001	.175	<0.001
ACE – R – Jezik	-.189	<0.001	.218	<0.001
ACE – R - Vizuooperceptivno	-.128	.007	.172	<0.001

Tabela 35. Korelacije parametara neuropsiholoških testova sa polom

	POL				p
	Ženski		Muški		
	A.S.	SD	A.S.	SD	
Ukupno Crtanje sata	3.45	1.72	3.47	1.73	.913
Ravlt - Neposredno pamćenje - Ukupno	33.12	15.40	29.17	13.54	.008
Ravlt - Spontana evokacija	4.30	4.33	2.99	3.69	.001
Ravlt - Rekognicija	10.35	4.74	9.83	4.74	.175
FCSRT – Gb Spontano odloženo prisećanje	4.47	4.76	3.23	4.13	.007
FCSRT – Gb Potpomognuto odloženo prisećanje	9.21	6.35	7.51	6.25	.004
FCSRT – Gb Ukupno spontano prisećanje	12.38	10.61	9.70	9.35	.015
FCSRT – Gb Ukupno potpomognuto prisećanje	25.25	15.89	20.65	15.61	.003
FCSRT – Gb Totalni skor	37.63	25.69	30.35	24.30	.004
FCSRT - Indeks pamćenja	0.43	0.30	0.34	0.29	.002
Fluentnost fonemska - S test	8.75	4.57	7.78	4.38	.036
Fluentnost fonemska – K test	9.52	4.70	8.36	4.37	.019
Fluentnost fonemska - L test	7.78	4.03	6.85	3.83	.024
Fluentnost fonemska ukupno	26.05	12.53	22.99	11.70	.017
Fluentnost kategorijalna	13.17	6.36	12.02	6.08	.080
BNT - Ukupno	49.86	18.05	49.38	18.42	.984
BNT – Tačni odgovori	40.40	16.94	40.25	17.59	.759
Matiss – Pažnja	33.50	7.80	32.94	8.52	.119
Matiss - Inicijalizacija	30.65	8.58	28.36	9.49	.002
Matiss – Konstrukcija	5.44	1.52	5.32	1.64	.319
Matiss - Konceptualizacija	30.91	8.03	29.38	8.90	.012
Matiss - Pamćenje	18.38	6.99	16.77	7.19	.011
Matiss - Ukupno	118.88	30.27	112.77	32.65	.002
ACE – R - Ukupno	72.70	23.32	69.62	25.28	.235
ACE – R - Pažnja	14.04	4.65	13.78	4.83	.498
ACE – R - Pamćenje	16.80	7.44	15.39	7.79	.073
ACE – R - Fluentnost	7.69	3.61	7.03	3.81	.075
ACE – R – Jezik	21.42	6.20	20.81	7.22	.827
ACE – R - Vizuooperceptivno	12.75	4.11	12.61	4.67	.604

4.8. KONVERZIJA I PREDIKTIVNA MOĆ TESTOVA

Od ukupnog uzorka ispitanika, između dve neuropsihološke evaluacije obavljene u razmaku od godinu dana 27.7% zdravih osoba je, prema nalazu nadležnog neurologa iz Centra, doživelo pogoršanje i dijagnostikovano kao BKP, a čak 6.9% kao AB. U grupi BKP čak 40.9% ispitanika je u istom periodu progrediralo u AB. (Tabela 37)

Tabela 37. Broj i procenat ispitanika kod kojih je potvrđena progresija ka pogoršanju

KONVERZIJA STANJA			Dijagnoza - II poseta			Ukupno
			zdravi	BKP	AB	
Dijagnoza I poseta	zdravi	N	85	36	9	129
		%	65.4%	27.7%	6.9%	100.0%
	BKP	N	11	67	54	132
		%	8.3%	50.8%	40.9%	40.9%
	AB	N	0	10	172	182
		%	0.0%	5.5%	94.5%	100.0%
Ukupno	N	96	113	235	444	
	%	21.6%	25.5%	52.9%	100.0%	

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da najveću prediktivnu moć u proceni mogućnosti konverzije iz stadijuma BKP u AB imaju sledeći testovi:

1. RAVLT - Neposredno učenje i pamćenje - Ukupno, ($p=0.002$, Exp (B) - 0.948, 95% (0.918 - 0.980))
2. BNT - Tačni odgovori - ($p=0.030$, Exp (B) - 0.959, 95% (0.923 - 0.996))
3. Kategorijalna fluentnost - ($p=0.036$, Exp (B) - 0.925, 95% (0.860 - 0.995))

5. DISKUSIJA

U našem istraživanju analizirali smo subjekte starije od 60 godina koji su u razmaku od godinu dana dva puta uzastopno neuropsihološki testirani odabranom baterijom testova, što obuhvata 1/5 (N=2189) primarne kohorte ispitanika praćenih u Centru za poremećaje pamćenja i demencije. Ciljni uzorak obuhvatio je 444 ispitanika, životne dobi između 60 i 89 godina, od kojih je najveći broj bio na početku osme decenije života (prosečno 73 godine). Naši ispitanici su pretežno srednješkolskog obrazovanja, sa predominacijom žena u uzorku.

Utvdili smo da, kada je potrebno razlikovati kognitivne promene karakteristične za proces normalnog starenja u odnosu na početni pad u BKP i umerenu demenciju u sklopu AB, svi ispitivani testovi zadovoljavaju kriterijume dijagnostički validnih instrumenata, pri čemu se, izdvajaju Adenbruk test procene kognicije - Revidirana forma, kao opštedijagnostički test i testovi verbalnog deklarativnog pamćenja (Rejov test auditivnog verbalnog učenja i Test slobodnog i selektivno potpomognutog podsećanja- Grober - Buschke).

Ispitujući dijagnostičku moć testova i kognitivnih domena dobili smo granične vrednosti i odgovarajuće mere senzitivnosti i specifičnosti za pojedinačne parametre koji mogu da budu korisni u kliničkoj praksi za našu populaciju ispitanika. Kao test sa najvećom dijagnostičkom moći izdvaja se ACE-R, sa graničnim skorom 82,5 u razlikovanju zdravih od kliničke populacije i 70,5 kao distinktivan za demenciju, sa visokim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti, u slučaju obe granične vrednosti (iznad 0.800). U razlikovanju zdravih od osoba sa BKP, kao visoko diskriminativni izdvajaju se testovi verbalnog epizodičkog pamćenja u domenu: Neposrednog učenja i pamćenja (RAVLT) sa graničnim skorom 37,5, i Odloženog spontanog prisećanja (FCSRT - GB) za granični skor 5,5. U slučaju oba parametra vrednosti senzitivnosti i specifičnosti su visoke (iznad 0.800). U razlikovanju osoba sa BKP i onih sa demencijom, dijagnostički moćnije je Odloženo potpomognuto prisećanje (FCSRT - GB), sa graničnim skorom 9,5 kao i Ukupno prisećanje (Totalni skor) - 27,5, u oba slučaja sa vrlo visokom vrednošću senzitivnosti (>0.900) u odnosu na nešto nižu specifičnost (0.773 i 0.765).

Takođe smo pokazali da se najveća osetljivost testova, odnosno najveća prediktivna moć u ranom prepoznavanju osoba koje su pod povećanim rizikom za progresiju ka demenciji,

ostvaruje kombinovanim ispitivanjem više kognitivnih domena, a u našem istraživanju su to: kapacitet neposrednog učenja i pamćenja (RAVLT - mera neposrednog učenja u 5 uzastopnih ponavljanja), efikasnost konfrontacionog imenovanja (BNT) i kapacitet semantičkog pretraživanja (test Kategorijalne fluentnosti).

Istraživanje, planirano i sprovedeno kao kohortna studija, obuhvatilo je 444 ispitanika koji su deo velike kohorte pacijenata koji se leče i prate u Centru za poremećaje pamćenja i demencije u sklopu redovnih neuroloških i neuropsiholoških evaluacija. Istraživanjem su obuhvaćene tri kategorije ispitanika: I - pacijenati koji su u inicijalnoj poseti dijagnostikovani kao AB (183) i II - kao BKP (132) i III - zdrave osobe (129) koje nisu ispunjavale kriterijume za bilo koju neurološku, psihijatrijsku i endokrinološku bolest.

Tri grupe ispitanika nisu se razlikovale u pogledu opštih demografskih obeležja: starosti i obrazovnog nivoa kao i u udelu muškaraca i žena u uzorku, s tim što je u svim grupama značajno veći broj osoba ženskog pola - u dvotrećinskom odnosu u korist ispitanica. Značajno je naglasiti da postojeća struktura uzoraka AB i BKP reflektuje strukturu i distribuciju pacijenata iz primarne kohorte pacijenata Centra gde, takođe, od ukupnog broja 2/3 čine žene. Ovaj podatak je u skladu sa drugim dostupnim epidemiološkim podacima koji pokazuju veću učestalost bolesti kod žena u populaciji (Matthews i sar., 2013), što se uobičajno dovodi u vezu sa njihovim nešto dužim životnim vekom, razlogom koji ipak samo delimično može da objasni ovaj podatak (Azad, Bugami i Loy-English, 2007). Veći broj pacijentkinja u našem uzorku, posebno u grupi BKP, delom može biti objašnjen i većom senzitivnošću za promene koje se dešavaju u kognitivnom funkcionisanju, ali i spremnošću da se i ranije potraži pomoć, a takođe i većim zahtevima, profesionalnim i ličnim, kojima su izložene, čak i nakon perioda penzionisanja, što je karakteristično za ovdašnji socio-kulturni milje (Salak - Đokić, Stojković, Mandić - Stojmenović, Stefanova, 2018).

Globalni kognitivni status obolelih od AB, procenjen tokom prve posete pomoću MMSE iznosi ~19/30 i odgovara umerenoj demenciji (Nordlund i sar., 2010), ukoliko prihvatimo opšte prihvaćeni arbitrarni skor 24 kao graničan (Tombaugh i McIntyre, 1992). Prema istom graničnom skoru, grupa sa dijagnozom BKP funkcioniše u okvirima nižih normalnih vrednosti (26/30) (Tabert i sar., 2006). Ovaj nalaz ukazuje na nedovoljnost i opasnost od oslanjanja na rezultat dobijen ovim testom u dijagnostici tako suptilnih promena koje su specifične za BKP, što potvrđuju i dostupni podaci iz literature (Kaufer i sar., 2008; Brodaty i Moore, 2002).

Prema podacima pacijenata i pratilaca, u slučaju obolelih iz grupe AB, pre dolaska u Centar tegobe, odnosno bolesti, su trajale prosečno oko 3 godine u obe grupe ispitanika. Ovaj podatak deluje zabrinjavajuće, pre svega u odnosu na obolele sa dijagnozom AB, koji na prvu posetu dolaze u trenutku kada su kognitivne promene veoma izražene, pa time i duže vremena evidentne. Ovaj fenomen je, nažalost, karakterističan za većinu pacijenata sa dijagnozom AB koji se upućuju u Centar i ukazuje, najpre, na visok nivo predrasuda i nedovoljnu osvešćenost po pitanju onog što uobičajeno smatramo "normalnim" starenjem, kako u opštoj populaciji, tako i u stručnoj javnosti (Salak - Đokić Stojković, Mandić - Stojmenović, Stefanova, 2018). Međutim, ovaj problem nije lokalnog karaktera i kašnjenje u ranom prepoznavanju i tretmanu demencija karakteristično je, u većoj ili manjoj meri, za sve evropske zemlje, uprkos različitosti strukturne organizacije zdravstvenih sistema i puteva "kretanja" pacijenata unutar njih (Martinez - Lage, Frolich, Knox i Berthet, 2010). Prema publikovanim podacima prisutna je vrlo jasna percepcija u stručnoj javnosti širom Evrope da je AB nedovoljno prepoznata i tretirana upravo iz razloga pogrešne ili kasno postavljene ili čak potpuno izostale dijagnoze (Hausner i sar., 2010) iza čega često stoji nesigurnost da se postavi dijagnoza, pesimizam u vezi prognoze pa i svojevrstan terapijski nihilizam (Vernooij-Dassen i sar., 2005). S obzirom na ovakvu, u velikoj meri zabrinjavajuću situaciju već na nivou blagovremenog prepoznavanja i dijagnostike bolesti, imperativ je rad na validaciji instrumenata koji će biti primenljivi na primarnom i sekundarnom nivou, u smislu brzog i što tačnijeg skrininga, ali i na tercijarnom nivou gde će omogućiti precizniju dijagnostičku klasifikaciju.

U našem istraživanju CDT je pokazao visoku dijagnostičku preciznost u razlikovanju zdravih od osoba sa BKP i AB. Tri grupe ispitanika se jasno razlikuju u postignuću na CDT, što govori u prilog zadovoljavajućoj dijagnostičkoj vrednosti testa. Ocene postignuća se grupišu oko tri skora: ocene 1, 3 i 5 dok su prelazni skorovi 2 i 4 značajno ređi - manje od 5%. Blizu polovina ispitanika iz celokupnog uzorka reprodukuje zahtev na najvišem nivou, što bi najpre moglo biti objašnjeno strukturom samog uzorka, odnosno činjenicom da veći deo uzorka i čine osobe boljeg kognitivnog statusa (BKP i zdravi ispitanici).

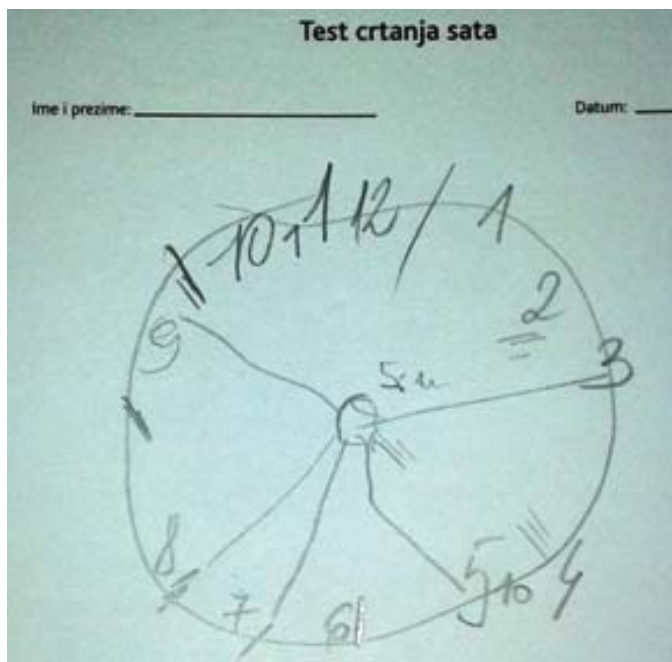
Dok ogromna većina zdravih osoba (76%) reprodukuje sve elemente zahteva (krug, pozicija brojeva i kazaljki) na najvišem nivou, manje od 5% njih nije u stanju da izvede više od crteža kruga (ocena 1). U tom smislu nalaz pokazuje jasnu koncentrisanost odgovora u grupi zdravih nasuprot ispitanicima iz druge dve grupe.

Odgovori ispitanika sa dijagnozom BKP se takođe grupišu oko viših skorova (3 - 5), ali ova grupa takođe pokazuje i veću disperziju odgovora u odnosu na zdrave ispitanike. U tom smislu, tek svaki drugi ispitanik sa ovom dijagnozom na CDT ostvaruje maksimalni skor, a skoro trećina njih uspe ispravno da izvede konturu kruga i pravilno pozicionira brojeve unutar njega, dok je zahtevana pozicija kazaljki netačna ili ređe nesigurna.

Kod osoba sa AB dijagnozom situacija je obrnuta: odgovori se uglavnom grupišu u suprotnom delu skale, oko niskih ocena (1-3), koje ostvaruje više od dve trećine ispitanika, a više od desetine ispitanika čak nije u stanju da izvede niti jedan element zadatka. U ovoj grupi najveći procenat ispitanika uspeva da reprodukuje samo ispravnu konturu kruga (ocena 1), a tek svaki četvrti ispitanik sa dijagnozom AB pored kruga ispravno postavi još brojčanik sata.

Dobijeni rezultati reflektuju i kvalitativne promene koje kvantitavni sistem skorovanja ne prikazuje eksplicitno. Naime, izostanak pojedinih i/ili netačno reprodukovanih redosled brojeva ili pak netačno prikazano zadato vreme, prema Parsey i Schmitter-Edgecombe (2011), ukazuju na postojanje konceptualnog deficita, što je posebno informativno kod osoba sa suspektnim BKP. U našem istraživanju grupe se upravo razlikuju u tom smislu, posebno grupa zdravih osoba i BKP, što navodi dalje na zaključak o indikativnosti pomenutih kvalitativnih grešaka, posredno izraženih kroz odgovarajuću kvantitavnu ocenu.

Iako je u oba slučaja pokazao dobru diskriminativnu vrednost, CDT se, u našem istraživanju, pokazao kao dijagnostički precizniji test kada je potrebno razlikovati osobe iz kliničke populacije - BKP od obolelih od AB (AUC - 0.749), nego osobe sa početnim promenama u BKP od zdravih (AUC - 0.735). Takođe, u oba slučaja test je pokazao bolju sposobnost da identifikuje osobe koje su pod manjim rizikom za bolest (veća specifičnost), nego one kod kojih su patološke promene već započele (niža senzitivnost). Granična vrednost, u našem istraživanju, na CDT za razlikovanje zdravih od osoba sa BKP iznosi 4,5, a za grupe BKP i AB 2,5. Naši podaci su u skladu sa podacima dobijenim u studiji Shulmana, Shedletsy i Silver-a (1986) koji su takođe koristili 5to-stepeni sistem skorovanja i dobili graničnu vrednost od 3 za razlikovanje BKP od AB dok je graničan skor za razlikovanje kliničke od zdrave populacije u istom istraživanju iznosio 4.12.



Slika 1. CDT - Bolesnica stara 64 god., sa dijagnozom BKP



Slika 2.



Slika 2 i 3 CDT - Bolesnik, star 71 god., sa dijagnozom AB.

Slika 3.

Prikazani podaci, dakle, sugerišu da CDT može biti upotrebljen ka samostalan skrining test u situacijama koje podrazumevaju vremensko ograničenje ili kao deo šire neuropsihološke baterije.

Mattis-ova skala za procenu demencije je popularan instrument za procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja i posebno osetljiva na stepen frontalno - subkortikalnog deficita (Mattis, 1988). Skala koja daje kompozitnu meru ukupnog, ali i pojedinih domena kognitivnog funkcionisanja prema rezultatima našeg istraživanja, takođe predstavlja dobar dijagnostički instrument u inicijalnom identifikovanju osoba sa različitim stepenom kognitivnog oštećenja. U tom smislu već sam ukupni skor je indikativan, posebno kada je reč o razlikovanju obolelih od AB s jedne strane, ali i ispitanika sa BKP i zdravih osoba međusobno. Posmatrano na nivou celokupnog uzorka, ispitanici grupe AB se izdvajaju ispod prosečnih vrednosti, dok su grupe zdravih i ispitanika sa BKP u pogledu učinka na ovoj skali iznad proseka.

Posmatrano po supskalama testa, dobija se uglavnom identičan profil, odnosno distribucija razlika. Na supskalama Pažnja, Inicijalizacija i perseveracija, Pamćenje i Konkretizacija tri grupe se jasno razlikuju u pogledu prosečnog postignuća. Jedino se na skali Konstrukcija oboleli iz grupe AB jasno izdvajaju u odnosu na ostale ispitanike, dok se grupa sa BKP i grupa zdravi međusobno ne razlikuju, ostvaruju skoro identičan prosečni skor. Sličan rezultat o nešto slabijoj dijagnostičkoj moći testova iz supskale Konstrukcija dobijen i u istraživanju Marson, Dymek, Duke i Harrell (1997) u kom je validiran test u celosti, kao i pojedine supskale skale. U pomenutom istraživanju skor na supskali Konstrukcija je korelisan sa postignućem na testu Kocka - Mozaik iz WAIS (Wechsler, 1995), sa pretpostavkom da oba testa ispituju isti domen kognicije, odnosno vizuokonstrukcione sposobnosti i, za razliku od ostalih supskala, dobijene su značajno niže vrednosti korelacije. Jedno od mogućih objašnjenja koji su autori ponudili se odnosilo na limitiran broj ajtema koji obuhvata supskala Konstrukcije, što se možda reflektuje na nedovoljnu senzitivnost finalnog skora unutar supskale. U našem slučaju to bi ipak bilo donekle u neskladu sa rezultatom dobijenim na CDT, koji takođe pripada istoj kategoriji testova i sa praktično identičnim rasponom finalnog skora, a u odnosu na kog se naše grupe ispitanika ipak jasno razlikuju. Druga ponuđena mogućnost je da testovi angažuju različiti modalitete vizuokonstrukcionih funkcija. Smatramo da je ovo vrlo plauzibilno objašnjenje u osnovi i naših rezultata. Dakle, supstest Konstrukcija angažuje jednostavnu grafomotoričku praksiju, koja ne zahteva složenije i druge kognitivne funkcije i koja propada tek u kasnijim stadijumima bolesti. S druge strane CDT osim vizuoperceptivne, vizuospacijalne, vizuomotorne, egzekutivne zahteva još i očuvanost receptivnog govora i uopšte pojmovnog mišljenja kako bi se razumeo, konceptualno predstavio i izvršio zadatak. Dakle uključuje daleko veći broj kognitivnih domena, pa time i kapaciteta, za razliku od supstesta Konstrukcija na Mattis-ovoj skali koja će biti u stanju da detektuje eventualni deficit tek u podmaklom stadijumu bolesti, kada postanu narušene i najjednostavnije grafomotoričke sposobnosti.

U našem istraživanju granična vrednost ukupnog skora na skali za razlikovanje zdravih od osoba sa BKP iznosi 130,5, dok je granična vrednost za razlikovanje BKP i AB 118,5. U nedavno publikovanom istraživanju Boycheva i sar., (2018) na uzorku španskih ispitanika u razlikovanju zdravih i osoba sa BKP dobijena je granična vrednost identična našim rezultatima, ali nešto viša kada je reč o razgraničenju osoba sa AB i BKP dijagnozom (123). Međutim, u pomenutom istraživanju specifičnost dobijenog skora je bila niža u odnosu na naš rezultat. Sličan

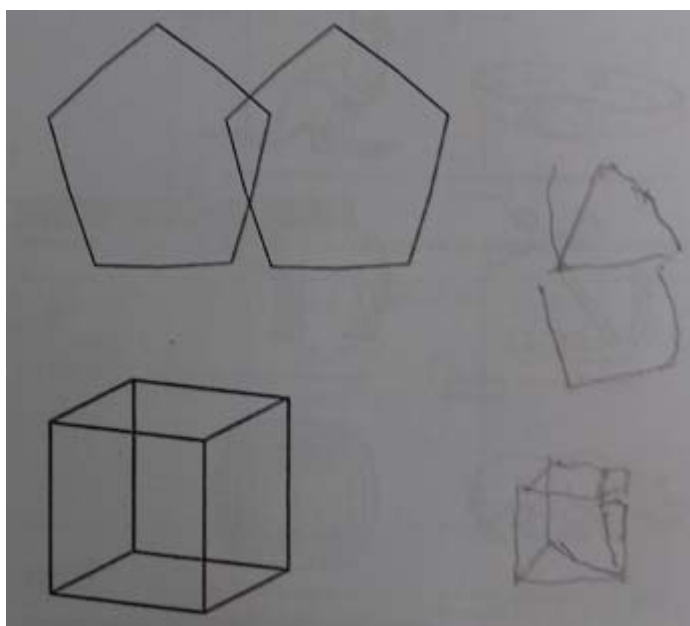
rezultat dobijen je i u istraživanjima Pedraza i sar., (2010); Llebaria i sar., (2008) koji su ispitivali dijagnostičku preciznost skale u razlikovanju pacijenta sa demencijom u sklopu PB od osoba sa PB bez demencije i takođe dobili vrednost graničnog skora 123.

Saglasno autorima pomenutih istraživanja zaključujemo da je Mattis skala za procenu demencije validan instrument u proceni stepena globalnog kognitivnog oštećenja i u našem uzorku ispitanika, uz nešto veću preciznost u razlikovanju početnog i srednjeg stadijuma bolesti nego kada je reč o razgraničenju normalnog starenja i BKP.

ACE-R skala je primarno dizajnirana kao instrument namenjen ranom prepoznavanju kognitivnih promena koje mogu voditi demenciji, pre svega s obzirom na činjenicu da bolest može početi ne isključivo smetnjama u sferi pamćenja, već i u bilo kom drugom domenu. Još važnije, s obzirom na činjenicu da su pacijenti sa deficitima u multiplim kognitivnim domenima pod većim rizikom za razvijanje demencije nego oni koji imaju izolovane deficite u sferi pamćenja (Espinoza i sar., 2013; Nordlund i sar., 2010), postalo je jasno da se neuropsihološkim ispitivanjem moraju "pokriti" sve ili što više kognitivnih domena (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz i Hodges, 2000).

U našem istraživanju ACE - R skala je u svim od šest postojećih domena namenjenih proceni orijentacije, pažnje, verbalne fluentnosti, pamćenja, jezika i vizuokonstrukcionih funkcija, pokazala visoku dijagnostičku moć u razlikovanju osoba obolelih od AB, ispitanika sa dijagnozom BKP i zdravih kontrolnih ispitanika. U tom smislu naši rezultati o korisnosti i vrednosti ACE - R skale su konzistentni sa dokazima proisteklim iz sličnih istraživanja sprovedenim na donekle srodnim neuropsihijatrijskim entitetima kao što su Parkinsonova bolest (Bak i sar., 2005), progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija (Galton, Erzinclioglu, Sahakian, Antoun i Hodges, 2005; Larner, 2005), depresija (Dudas, Berrios i Hodges, 2005; Roca i sar., 2008) i vaskularne demencije (Alexopoulos i sar. 2006). S druge strane, u španskoj verziji ACE - R koja je validirana u istraživanju tokom 2012. godine (Raimondi i sar., 2012) i u kojoj je proveravana je upotrebljivost skale u razlikovanju pacijenata sa dijagnozom AB u odnosu na VaD, pokazalo se da svi poddomeni skale nisu jednako osetljivi na ova dva dijagnostička entiteta. Tako se ispitanici sa VaD i AB nisu razlikovali u domenima Pažnje, Pamćenja, Fluentnosti i Vizukonstrukcionih sposobnosti, dok su na suptestu Orijehtacija pacijenti iz grupe VaD bili značajno lošiji u odnosu na AB grupu. Autori to objašnjavaju slabijom osetljivošću skale na deficite u sferi egzekutivnih funkcija. U našem

ispitivanju to nije potvrđeno, što može govoriti u prilog dve stvari: prva bi se odnosila na mogućnost metodoloških razlika među istraživanjima - naše istraživanje je bazirano na većem uzorku ispitanika što svakako može uticati na rezultate u celosti, a druga se odnosi na mogućnost da naš uzorak obuhvata ispitanike koji pripadaju kliničkim grupama (AB i BKP) visoko homogen. Naime, postoji mogućnost da naši ispitanici sa dijagnozom BKP pripadaju grupi koja će u budućnosti pre razviti kliničku sliku AB, nego iako to u ovom trenutku nije vidljivo. U tom smislu mogućnost da se ove dve grupe skoro identično razlikuju po svim skalama samo u stepenu izraženosti, kako pokazuju naši rezultati, govori u prilog gradaciji kognitivnih promena koje su istog kvaliteta, odnosno degenerativne pre nego vaskularne etiologije. Ukoliko je to tačno, naše istraživanje bi bila dodatna potvrda da je ACE - R skala najsenzitivnija u dijagnostici pacijenata koji su pod rizikom za razvoj AB, čak i u najranijim stadijumima bolesti, više nego u drugim entitetima.



Slika 4. ACE - R, Zadatak vizuokonstrukcionih sposobnosti - Precrtavanje petouglova i kocke; pacijent star 73 godine, dijagnoza AB.

Granična vrednost ukupnog skora na skali za razlikovanje zdravih od osoba sa BKP iznosi 82,5 sa boljom specifičnošću u odnosu na senzitivnost, dok je granična vrednost za razlikovanje BKP i AB 70,5, što je nešto niže u odnosu na rezultate sličnih publikovanih istraživanja: Alexopoulos i sar., (2010) koji su validirali nemačku verziju ACE - r testa i dobili granične vrednosti 82,5 uz odličnu senzitivnost i specifičnost za diferencijaciju AB od BKP i 86,5 za razlikovanje zdravih od BKP ispitanika. Identičnu graničnu vrednost, kao i senzitivnost i

specifičnost su dobili i Yoschida i sar., (2012) validirajući ACE - R verziju testa namenjenu japanskoj populaciji za razlikovanje AB od BKP ispitanika (82,5) i zdravih i BKP (88,5) i, slično našim rezultatima, boljom specifičnošću nego senzitivnošću dobijenog graničnog skora. Moglo bi se pretpostaviti da su dobijene razlike u poređenju sa našim podacima bar delom uslovljene činjenicom da je u pomenutom istraživanju uzorak bio relativno heterogen, za razliku od našeg - osim pacijenata AB čini li su ga i osobe sa dijagnozom FTD, DLT, VaD koji su, pri tom, bili relativno mlađi u odnosu na naše ispitanike. Dakle, ACE - R test preveden i adaptiran za srpsku populaciju se, i prema našim rezultatima, može smatrati validnim instrumentom u razlikovanju BKP i AB kao i zdravih osoba.

Demencija u sklopu AB, u najvećem broju slučajeva počinje upravo smetnjama epizodičkog pamćenja koje napreduje u intenzitetu već tokom prvog stadijuma bolesti. Epizodičko pamćenje se odnosi na vremenski i prostorno jasno determinisane događaje iz ličnog života osobe, a nastali poremećaji se pripisuju nedovoljnom enkodiranju i skladištenju novih informacija, pojačanoj osetljivosti na proaktivnu interferencu (ometajući uticaj prethodno učenih podataka na upamćivanje narednih) te ubrzanom procesu zaboravljanja (Heindel i sar., 1993)

U našem istraživanju RAVLT, test verbalnog deklarativnog pamćenja, se pokazao kao dijagnostički visoko osetljiv test u razlikovanju osoba sa dijagnozom AB, BKP i zdravih ispitanika. Podaci koje smo dobili pokazuju da se grupe jasno razlikuju u svim aspektima testa: u kapacitetu neposrednog učenja i upamćivanja, spontanog odloženog prisećanja kao i rekognicije, što je u skladu sa nalazima Messinis-a i sar., (2016) koji su ispitivali i, slično nama, potvrdili dijagnostičku korisnost ovog testa na grčkoj populaciji. Osim toga, potvrđena je dijagnostička vrednost testa i u mogućnosti razlikovanja grupa prema dinamici samog procesa učenja, počev od raspona pažnje prilikom neposrednog upamćivanja, preko brzine priraštaja i dostignutog platoa u učenju. Ispitanici iz naše grupe zdravih osoba neposredno pamte u okvirima fiziološkog raspon pažnje (7 ± 2), a u svakom narednom pokušaju raspon upamćenih informacija prosečno uvećaju za jednu novu reč. S druge strane, osobe sa dijagnozom BKP već u inicijalnom delu pokazuju slabiji učinak: raspon radne memorije, odnosno količina informacija kojima neposredno mogu operisati unutar vremenskog okvira od nekoliko sekundi, je značajno ispod donje fiziološke granice, a priraštaj u ponovljenim pokušajima je manji od jedne reči i shodno tome ovi ispitanici i ranije dostižu maksimum u učenju. Nakon perioda odlaganja, tokom kog se odvija pretpostavljeni proces konsolidacije mnestičkih tragova, osobe sa BKP zadrže čak manje

od polovine informacija usvojenih tokom ponovljenih pokušaja neposrednog učenja, za razliku od zdravih osoba koje zadrže više od dve trećine prethodno naučenog. Konačno grupa obolelih sa dijagnozom AB u prvom pokušaju od mogućih 15 neposredno može da nauči prosečno samo 2 reči, što ukazuje na drastično suženje kratkoročnog pamćenja. Dalje, ponovljeni pokušaji praktično ne dovode do bilo kakvog značajnijeg priraštaja, a nakon perioda odlaganja izgube čak 90% prethodno usvojenog. Međutim prisećanje u uslovima forsirane rekognicije u obe grupe bolesnika (AB i BKP) daje značajno veći efekat nego kod zdravih osoba u našem uzorku, što se može objasniti činejnicom da zdravi ispitanici najveći broj informacija nauče i reprodukuju već tokom prethodne faze, tj. spontanog prisećanja, odnosno evokacije. U ovom slučaju može se govoriti o efektu "plafona" testa, fenomenu koji se ne može izbeći pri ispitivanjima kognitivno očuvanih ispitanika, prema mišljenju Drolet-a i sar., (2014), koji su poredeći upotrebnu vrednost RAVLT i francuske verzije FCSRT - GB, pokazali da je u RAVLT on ipak manje izražen. S druge strane, podatak može govoriti i u prilog pretpostavci da je gubitak informacija u AB manji nego što se čini prilikom spontanog odloženog prisećanja, odnosno, možda bi se moglo pretpostaviti da, u slučaju AB, pored gubitka informacija, postoji i problem njihove dostupnosti efikasnom korišćenju, odnosno niskoj efikasnosti naučenog što bi govorilo u prilog postojanja i egzekutivnog deficita (Speer i sar., 2014). U svakom slučaju, naši rezultati potvrđuju vrednost RAVLT u dijagnostičkoj demarkaciji kognitivno zdravih od osoba sa BKP i posebno AB i podržavaju nalaze ranijih istraživanja (Messinis i sar., 2016; Estevez-Gonzalez, Kulisevsky, Boltes, Otermin i Garcia-Sancez, 2003; Ricci, Graef, Blundo i Miller, 2012).

Parametri testa sa najviše diskriminativne moći, prema našim rezultatima, su Neposredno ukupno učenje i pamćenje, sa graničnim skorovima AB i BKP - 27,5 i 37,5 u razlikovanju zdravih od osoba sa BKP, kao i Odloženo prisećanje AB - BKP: 1,5 i u razlikovanju zdravih od BKP 5,5. Naši podaci su u skladu sa podacima Eckerstorm i sar., (2013); Visser, Verhey, Ponds i Jolles, (2001) koji potvrđuju visoku diskriminativnost testa, posebno pomenutih parametara. U odnosu na istraživanje Messinis-a i sar., (2016) koje je obihvatilo uzorak ispitanika iz prostorno i kulturološki bliske populacije Grčke naše granične vrednosti na većini ispitivanih parametara testa su nešto niže (prosečno za oko 1 poen) što bi možda moglo biti u vezi sa karakteristikama, odnosno razlikama u uzorcima (veličina i razlika u pogledu unutrašnje homogenosti u pogledu težine bolesti).

Iz naših nalaza takođe proizilazi da se deficit u bilo kojoj fazi testa može uzeti kao pouzdan pokazatelj postojanja patološkog procesa koji rezultuje oštećenjem pamćenja. Konačno, naši nalazi upućuju na dva zaključka: da u slučaju BKP, proces bolesti zahvata sve komponentne pamćenja, kratkoročno i dugoročno, odnosno proces konsolidacije, kao i u slučaju AB, s tom što razlika postoji samo u nivou dostignutog oštećenja, a u obe grupe pamćenje postaje nedovoljno efikasno i naučeni materijal nedostupan operativnom korišćenju. Drugo, RAVLT je validan i dovoljno osetljiv test da razlikuje stepen i kvalitet pomenutih promena koji se odražavaju na učenje, retenciju i rekogniciju kao procese verbalnog deklarativnog pamćenja. Naš nalaz u velikoj meri potvrđuje i rezultate novijeg istraživanja Sauri i Emanuelson-a, (2017) koji su ispitivali validnost RAVLT i zaključili da se u pet od sedam ispitivanih parametara (kapacitet učenja, proaktivna interferenca, neposredno prisećanje, odloženo prisećanje i rekognicija, ovaj test pokazao kao pouzdan instrument u proceni integriteta hipokampusu odnosno u ranoj detekciji njegove disfunkcije.

Prema predlogu Međunarodne radne grupe za ranu dijagnozu AB (Dubois i sar., 2007) postojanje značajnog i progresivnog deficita u sferi epizodičkog pamćenja kao ključnog kriterijuma bolesti mora biti uspostavljen primenom objektivne metode, odnosno neuropsihološkog testa. U tom smislu preporučuju se instrumenti koji će biti u stanju da detektuju najranije, izolovane deficite u sferi deklarativnog pamćenja karakteristične za BKP kao prekliničku fazu AB ili prodromalnu AB (Albert i sar. 2011; Dubois i sar., 2007). Jedan od predloženih je i FSRT - GB test čiju smo dijagnostičku vrednost, takođe, testirali u ovom istraživanju.

Preporučena prednost FSRT - GB je bazirana na konceptu neophodnosti koordinacije procesa usvajanja i pretraživanja upotrebom istih uslova odnosno semantičkog ključa u obe faze, čime se postiže kontrola proseca učenja, podstiče efikasno potpomognuto prisećanje pod uslovima specifičnog enkodiranja. (Buschke, Sliwinski, Kulansky i Lipton, 1997). Enkodiranje je tehnika koja obezbeđuje efikasnost učenja i pamćenja tokom procesa normalnog starenja (Ivnik i sar., 1997). Međutim, u uslovima AB, regioni mozga koji imaju ključnu ulogu u ovim kognitivnim procesima (na primer strukture medijalnog temporalnog režnja), su najčešće oštećene. Test koji obezbeđuje maksimalizaciju kapaciteta specifičnog enkodiranja, kakav je FCSRT - GB, pretpostavljeno je da može biti posebno senzitivan na rane stadijume AB (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen i Tangalos, 1994.)

U našem istraživanju FCSRT- GB test je pokazao visoku dijagnostičku preciznost u razlikovanju zdravih osoba od obolelih, ali i obolelih od AB i BKP međusobno. Određene su granične vrednosti za pet parametara od kojih se, pri razlikovanju grupa BKP i AB, kao najdiskriminativniji u našem istraživanju pokazao Totalni skor sa graničnom vrednošću 27,5, dok je u razlikovanju zdravih od osoba od BKP najviša diskriminativna moć testa potvrđena na parametrima Odloženom spontanom prisećanju sa graničnom vrednošću 5,5, Ukupnom spontanom prisećanju sa graničnim skorovima 17,5 kao i Totalni skor 37,5. Cut off vrednost Indeksa podsećanja za razlikovanje zdravih od BKP je 0.43, a BKP od AB 0.36 i u drugom slučaju ova vrednost je od većeg dijagnostičkog značaja. Ovi podaci su velikoj meri saglasni sa rezultatima Didic-a i sar., (2013) koji kao najdiskriminativniji dijagnostički indikator dobijaju Totalni skor i graničnu vrednost 37 sa visokom specifičnošću (0.91) ali niskom senzitivnošću (0.67) dok Sarazin i sar., (2007) dobijaju višu i senzitivnost i specifičnost za viši granični skor (40). Totalni skor kao najdiskriminativnija varijabla dobijena je i u istraživanjima Petersen-a, Smith, Ivnik, Kokmen i Tangelos (1994), Grober, Buschke, Crystal, Bang i Dresner (1988), Ferris, Aisen i Cummings (2006), ali ne i u radu Grober, Sanders, Hall i Richard (2010) gde je, slično našim rezultatima, kao indikativniji pokazatelj dobijeno Ukupno slobodno prisećanje, kada je potrebno napraviti tačnu distinkciju između zdravih i BKP ispitanika. Ovaj nalaz Grober, Sanders, Hall i Richard (2010) dovode u vezu sa karakteristikama samog uzorka koji je u poslednjem slučaju obuhvatao primarno ispitanike sa početnom i vrlo blagom demencijom. Zavisno od stadijuma bolesti menja se i dijagnostički značaj različitih parametara testa u smislu da je u ranim fazama indikativniji kapacitet spontanog prisećanja, dok su u već potvrđenom BKP i posebno AB značajniji Totalni skor i Indeks pamćenja.

Zdravi ispitanici u našem istraživanju u inicijalnom pokušaju neposredno pamćenja ostvaruju učinak u fiziološkim okvirima raspona pažnje i neposrednog pamćenja, kao u slučaju RAVLT testa. U svakom narednom pokušaju spontanog prisećanja dodaju prosečno 2 nove reči a potpomaganje uveća broj upamćenih za nešto više od 1.5 reči. Ipak tokom proces učenja efekat potpomaganja na pamćenje se kod zdravih osoba u našem uzorku smanjuje, za razliku od druge dve grupe. Najverovatniji uzrok ovom je zapravo što zdravi ispitanici plafon u učenju i prizivanju naučenih informacija postižu već tokom spontanog prisećanja koje je očuvano, odnosno visokog kapaciteta što nije slučaj kod obolelih, što predstavlja slabost testa (Brown i

Storandt 2000). Provera konsolidacije pokazuje da nema značajnijih gubitaka informacija (~3%) nakon perioda odlaganja.

Ispitanici iz grupe BKP pri prvom pokušaju učenja pamte samo tri od 16 reči koje su prethodno uspešno identifikovali, što je značajno ispod fiziološke granice neposrednog pamćenja. U svakom sledećem spontanom prisećanju broj memorisanih reči uvećaju za jedan, ali doprinosi potpomaganja, davanjem semantičkog ključa za ciljnu reč kao u procesu učenja, uvećava raspon naučenog materijala u značajno većoj meri nego kod zdravih ispitanika. Nakon perioda odlaganja tokom kog se odvija proces konsolidacije mnestičkih tragova BKP ispitanici izgube manje od 1/5. U vezi sa ovim poslednjim podatkom značajno je napomenuti da je gubitak na RAVLT u ovoj grupi značajno veći, čak više od 50% u odnosu na broj naučenih reči u poslednjem učenju.

Oboleli sa dijagnozom AB u našem uzorku pokazuju ubedljivo najslabiji učinak u početnom delu zadatka FCSRT - GB na kom u prvom pokušaju uspeju spontano da prizovu samo jednu od ukupno 16 prezentovanih reči. Efekat potpomaganja je u i ovoj grupi izražen (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen i Tangalos, 1994; Grober, Buschke, Crystal, Bang i Dresner, 1988), obzirom na činjenicu da davanje ključa doprinosi uvećanju broja reči kojih su se naši ispitanici mogli priseliti, a nakon perioda odlaganja, prema učinku na Odloženom spontanom prisećanju ostaje upamćeno malo manje od polovine učenog materijala, što je i u slučaju ovih ispitanika više nego na RAVLT.

Ovaj podatak govori možda o nešto drugačijem tipu pamćenja koji ovaj test ispituje, u smislu da faze učenja i prisećanja u velikoj meri počivaju na strategiji (asocijativnoj obradi) koja omogućava intenzivniju obradu informacija, pa time u bolju konsolidaciju tragova sećanja. To bi praktično značilo da je test i egzekutivno zasićen, jer se proces pamćenja olakšava uključivanjem određene strategije - asocijacije, čime se informacije osmišljavaju i na taj način duže zadržavaju u memorijskim "depoima" čime pokušaj kontrole, odnosno ujednačavanja uslova učenja i prisećanja putem kontrolisanja pažnje i kognitivnog procesiranja (Buschke, 1984; Grober i Buschke, 1987) modifikuje procese koji se angažuju u pamćenju.

Ovi podaci navode na zaključak da je FCSRT dobar test u dijagnostici AB i BKP, međusobno kao i razlikovanju u odnosu na zdrave osobe. Međutim, važno je takođe naglasiti da dobijeni rezultati u velikoj meri odražavaju isti profil deficita među obolelim u našem ispitivanju, odnosno da je u obe grupe obolelih pamćenje narušeno u svim aspektima, ali u

različitim stepenu, da u procesu gubitka pamćenja još uvek postoje rezidue funkcije koje je, do neke mere i zavisno od stadijuma bolesti, moguće restituisati odgovarajućim strategijama, ali je proces gubitka neminovan. Relevantnost paradigme selektivnog podsećanja i u tom smislu sposobnost FCSRT da diferencira stepen oštećenja između zdravih i kliničkih grupa s jedne strane, ali i BKP i AD međusobno, je isticana u brojnim radovima (Buschke, Sliwinski, Kulansky i Lipton 1997; Ivnik i sar., 1997; Ivanoiu i sar., 2005; Sánchez-Benavides i sar., 2010). Profil sličan našem opisan je kod BKP ispitanika koji su pod povećanim rizikom za konverziju u AB (Sarazin i sar., 2007). Ipak, rezultati koji pokazuju supriornost paradigme podstaknutog prisećanja za razlikovanje AB i BKP s jedne strane od zdravih starijih osoba sa druge strane, su prema nekim radovima još uvek kontraverzni (Carlesimo, Perri i Caltagirone 2011). Osim toga pojedini autori ističu nedostatke testa kao što su efekat plafona i poda, kao i limitiranost u administraciji kod osoba koje nisu dovoljno ili uopšte pismene ili imaju vizuelne teškoće (Brown i Storandt 2000).

Dakle, FCSRT je u poslednje vreme široko prihvaćen i primenjivan test, kako u kliničkom radu, tako i u istraživanjima vezanim za samu fenomenologiju bolesti, njene prekliničke stadijume i u okviru njih heterogeni entitet BKP, kao i efikasnost različitih tretmana, gde je, kao i u našem istraživanju dokazao svoju vrednost, a takođe je razumno očekivati da će definitivnu potvrdu dijagnostičke vrednosti ovaj test doživeti vrlo skoro.

Poremećaji jezičkih funkcija mogu se javiti već u prvom stadijumu bolesti, najčešće u vidu otežanog pronalaženja reči, odnosno disnomije. U slučaju težih poremećaja nominacije, spontani govor može imati karakteristike sindroma "praznog govora".

BNT je namenjen otkrivanju disnomičkih odnosno anomičkih teškoća i veoma popularan test u razlikovanju AB od drugih tipova demencija. U našem istraživanju, BNT je pokazao zadovoljavajuću dijagnostičku preciznost u razlikovanju osoba sa AB, BKP i zdravih ispitanika u smislu da je potencijalni učinak na oba parametra (1. "Ukupan broj prezentovanih stimulusa/objekata" i 2. "Broj tačnih odgovora") dovoljno distinktivan. Ipak "Broj tačnih odgovora" se pokazao kao bolji pokazatelj i dobijene su granične vrednosti za razlikovanje AB od BKP bolesnika koji na ovom testu u našem uzorku iznosi 42,5, a kao granični skor između postignuća zdravih i BKP 46,5 uz bolju specifičnost u poređenju sa senzitivnošću testa. U istraživanju Eckerstroma i sar., (2013) u kom je analizirana opšta validnost BNT koji je, kao i naš, obuhvatio svih 60 stavki/slika, dobijena je značajno bolja senzitivnost testa (0.99) u odnosu

na specifičnost (0.74) ali nije saopštena vrednost graničnog skora. Značajno je napomenuti da se grupe obolelih (AB i BKP) s jedne strane, ipak razlikuju od zdravih osoba s druge strane, u pogledu broja stimulusa koji su im izloženi, a koje nisu adekvatno imenovane nakon pruženog semantičkog određenja, odnosno pomoći. To znači da su ove dve grupe bolesnika imale znatno više stimulacije koja je bila neproduktivna, što je donekle neočekivan nalaz za BKP ispitanike, jer većina njih u prvom kontaktu sa lekarom, sem memorijskih smetnji, retko akcentuje govorne teškoće. Ovaj nalaz govori u prilog tome da se i u početnim, a ne samo u odmaklim stadijumima AB, teškoće imenovanja javljaju znatno češće nego što se veruje i prepoznaje i da ispitivanje govorno - jezičkog funkcionisanja mora ući u rutinsku praksu. U prilog tome govore i podaci istraživanja Radanovic i sar., (2007) koji su pokazali da, uprkos heterogenosti BKP entiteta kojem doprinose ne samo karakteristike patološkog procesa, stadijuma i vrste, već i edukativno i kulturološko zaleđe i opšte premorbidni nivo ispitanika, sposobnost konfrontacionog imenovanja je često indikativna u smislu postojanja incipijentnih kognitivnih promena karakterističkih za BKP. Pomenuti istraživači su ispitivali skraćenu verziju BNT testa (15 slika), adaptiranu za brazilsku populaciju i njenu upotrebnu vrednost u razlikovanju AB i BKP kao i uticaj nivoa pismenosti. Autori su dobili nešto niže vrednosti senzitivnosti (54.2%) i specifičnosti (64.7%) za granični skor 7/15, ali autori zaključuju da test, primenjen u kombinaciji sa testovima semantičke fluentnosti (kategorije "Životinje" i "Voće") ima vrlo visoku diskriminativnu moć (93.8%) sa senzitivnošću (91.3%) i specifičnošću (93.8%).

Prema prosečnim postignućima tri grupe ispitanika, ispitivanim u našem istraživanju, se jasno međusobno razlikuju na testu fonemske i kategorijalne fluentnosti pokazujući isti profil sa jasnim deficitom u kliničkim grupama u odnosu na zdrave ispitanike i izraženijim u grupi AB. Naši rezultati takođe pokazuju da test kategorijalne fluentnosti ima veću diskriminativnu moć u dijagnostici AB i BKP nego test fonemske fluentnosti. Ovaj podatak je u skladu sa podacima iz literature koji, u slučaju AB, govore o diskrepanci u postignuću na štetu kapaciteta kategorijalne fluentnosti kao jednom od važnijih indikatora bolesti (Gladsjo i sar., 1999; Tombaugh, Kozak i Rees, 1999; Cottingham i Hawkins, 2010). Pri razlikovanju zdravih od osoba sa dijagnozom BKP u našem istraživanju dobijena je granična vrednost 13,5 i 11,5 između BKP i AB kao indikativna. Identičnu graničnu vrednost skora (11), ali sa vrlo niskom senzitivnošću i maksimalnom specifičnošću indikativnu za razlikovanje BKP od AB ispitanika dobili su i Ahmed, Mitchell, Arnold, Nestor i Hodges (2007) koji su, slično nama, ispitivali verovatnoću

progresije kognitivnih promena od BKP do AB tokom godinu dana, pokazujući tako da osobe sa učinkom većim od 11 imaju malu šansu da tokom narednih godinu dana dožive kognitivno pogoršanje.

U slučaju fonemske fluentnosti granična vrednost, u razlikovanju zdravih od BKP ispitanika, je određena skorovima (Ukupnim) 25,5, a između BKP i AB skorovima 23,5. Međutim, ono što takođe iznenađuje u našim rezultatima je podatak da na testu fonemske fluentnosti, sve tri grupe ispitanika ne postižu najbolji učinak na prvom zadatom fonemu (S) već na drugom (K). Takođe, dobijena cut off vrednost za K fonem u razlikovanju zdravih od osoba sa BKP ima najvišu senzitivnost, ali nižu specifičnost u poređenju sa ostalim fonemima i u poređenju BKP i AB bolesnika. Ovi rezultati bi mogli biti shvaćeni dvojako: svi ispitanici u našem uzorku imaju inicijalne teškoće u orijentaciji i prilagođavanju zahtevima testa koji je u velikoj meri zasićen egzekutivnom funkcijom, s obzirom da na prvom zadatku ostvaruju manji učinak nego na sledećem. Međutim, ovo je ipak malo verovatno, makar u slučaju zdravih osoba iz našeg uzorka za koje bi se moglo očekivati da nemaju tako visoko izražene teškoće inicijalnog prilagođavanja. Drugo objašnjenje, prihvatljivije sa pozicije autora rada, bi se odnosilo na metodološki razlog, odnosno pitanje adekvatnosti izbora i/ili redosleda zadavanja fonema koji, u lingvističkom smislu, možda ne reflektuje dobro frekventnost reči sa određenim fonemom adekvatan srpskom jeziku. Ipak, u dijagnostičkom smislu nameće se zaključak da verbalna produkcija ostvarena na fonemu K, u našem uzorku, ima veću vrednost u prepoznavanju zdravih osoba koje su pod povećanim rizikom za kognitivni pad u odnosu na ostale foneme.

U oba slučaja dobijeni rezultati, iako ukazuju na sposobnost testova da na osnovu učinka razlikuju tri eniteta, zahtevaju dalju analizu.

Svi ispitivani testovi, odnosno parametri i/ili domeni pokazuju blagu, ali značajnu povezanost sa faktorima starosti, obrazovanja i pola. Starije životno doba, u našem uzorku, dovodi do globalnog snižavanja kognitivne efikasnosti, a ovaj efekat je najizraženiji u verbalnom pamćenju i semantičkom pretraživanju. Brojni dosadašnji podaci su pokazali da starost ima negativni uticaj na testove epizodičkog pamćenja. Longitudinalne studije su pokazale relativno stabilan učinak u merenjima mnestičke funkcije sve do srednjeg životnog doba, nakon kojeg dolazi do rapidnog pada, posebno u kapacitetu spontanog prisećanja, dok drugi domeni, kao što su semantičko i proceduralno pamćenje ostaju relativno pošteđeni tokom celog života (Nilsson, 2003). Naš nalaz je u potpunosti u skladu sa ovim kao i drugim istraživanjima koja pokazuju

slično (Coluccia, Gamboz i Brandimonte, 2011; Messinis, Tsakona, Malefaki i Papathanasopoulos, 2007).

Sličan je i nalaz o efektu obrazovanja koji, u našem uzorku, pokazuje blag, pozitivan uticaj na sveukupno testovno postignuće i taj efekat je, očekivano, najizraženiji u domenu konfrontacionog imenovanja, sposobnosti koja je pod najvećim uticajem kulturološkog faktora i izloženosti edukativnim sadržajima. Ovaj nalaz je konzistentan sa podatkom O'Bryant-a i sar., (2004) koji su takođe ukaza na povezanost sociodemografskih faktora i kognicije. Međutim, blag efekat dužine obrazovanja na učinak na testovima bi takođe mogao govoriti u prilog i mišljenjima, po kojima je uticaj ovog faktora kontradiktoran (Ardila, 1998; Saykin i sar., 1995), a jedan od razloga bi mogao ležati u neujednačenosti kriterijuma edukativnog nivoa, na primer: broj godina školovanja vs aktuelna efikasnost čitanja (Manly, Jacobs, Touradji, Small i Stern, 2002).

Za većinu testova u našem istraživanju polna pripadnost je bila od značaja u smislu značajno boljeg učinka žena na testovima verbalnog pamćenja i verbalne fonemske fluentnosti. Superiornost žena nije pokazana kao univerzalna, odnosno u svim testovima pamćenja, ali slično našem uzorku, žene nadmašuju muškarce i u istraživanjima Messinis, Tsakona, Malefaki i Papathanasopoulos (2007), kao i Vogel-a i sar., (2018). Dobijeni podaci o uticaju pola, kao i druga dva pomenuta faktora, odnosno o njihovom uticaju na kognitivno funkcionisanje u celosti i posebno u domenima pamćenja, verbalne fluentnosti i imenovanja nalažu dalja ispitivanja, a u praktičnom radu opreznost, posebno prilikom konstituisanja normi za određenu populaciju.

* * * * *

Na prethodnim stranicama smo pokazali validnost i dijagnostičku preciznost odabranih testova u razlikovanju dva klinička entiteta međusobno kao i u odnosu na zdrave ispitanike odgovarajuće starosne dobi i edukativnog postignuća. U našem istraživanju skoro svi odabrani neuropsihološki testovi su pokazali visoku diskriminativnu moć u tom smislu. Pojedini testovi daju kompozitne mere unutar kojih parametri koji ih konstituišu pokazuju različitu dijagnostičku preciznost, ali ipak podaci koje smo dobili u potpunosti dozvoljavaju davanje određene preporuke i u tom smislu možemo zaključiti sledeće: u susretu sa pacijentom sa žalbama na kognitivne smetnje, prema našim podacima, kao najprecizniji od ispitanih skrining testova, preporučuje se ACE - R. Ovaj test, u odnosu na Mattis-ovu skalu za procenu demencije - test takođe namenjen globalnoj proceni kognitivnih sposobnosti, sa većom sigurnošću diskriminiše kako zdrave od bolesnih (AB i BKP), tako i kliničke grupe međusobno. Prednost ACE - R skale u odnosu na MMSE je širi domen kognitivnih sposobnosti koje je moguće ispitati, posebno egzekutivnih, a u odnosu na Mattis-ovu skalu to je bolja "pokrivenost" domena vizuospacijalnih i konstrukcionih sposobnosti. Ukoliko je potrebno napraviti sličnu procenu u vrlo limitiranom vremenskom roku, kao preporučljiv skrining test se izdvaja CDT.

Ukoliko pak uslovi dozvoljavaju, domenski orijentisani testovi, pre svega testovi epizodičkog pamćenja, prema našim rezultatima, u tačnom prepoznavanju stepena kognitivnog oštećenja, se izdvajaju kao superiorni. Međutim, u ovom slučaju nije moguće doneti jednoznačan zaključak. U razlikovanju zdravih od osoba sa BKP oba testa epizodičkog pamćenja su najpouzdanija u parametrima Neposrednog i Odloženog prisećanja. Dakle neuspeh u ovim dimenzijama testa je vrlo verovatan indikator da su smetnje pamćenja izvan okvira koju podrazumevaju fiziološke promene vezane za starenje. U slučaju osoba kod kojih je već dijagnostikovano BKP nešto precizniji će biti skorovi na FCSRT - GB u parametrima Totalni skor, Potpomognuto prisećanje i Indeks pamćenja. Dakle, slabiji učinak u ovim domenima se može smatrati vrlo verovatnim znakom da je reč o dubljem kognitivnom propadanju, karakterističnim za AB.

Brojne studije koje su se do danas bavile karakterizacijom kognitivnih funkcija kod osoba sa BKP u odnosu na njihove odgovarajuće zdrave vršnjake, dizajnirane su kao studije presečnog dizajna (Belleville, Fouquet, Duchesne, Collins i Hudon, 2014) i iz takvih istraživanja su

proistekle i dragocene preporuke o instrumentima koji bi bili upotrebljivi u prepoznavanju da li neka osoba ispunjava kriterijume za BKP ili ne. Međutim, neće sve osobe sa dijagnozom BKP progredirati u demenciju i do danas je veliki izazov identifikovati testove koji će napraviti razliku između osoba koje će ostati stabilne u svojoj dijagnozi nasuprot onima kod kojih će doći do pogoršanja u pravcu AB. Nasuprot ovako dizajniranom pristupu su tzv studije praćenja koje imaju za cilj otkrivanje ranih markera buduće progresije. Jedan od ciljeva našeg istraživanja je bio upravo otkrivanje, među odabranim, testova koji će imati najveću moć u predikciji promena koje su patološkog reda.

Tokom jednogodišnjeg praćenja našeg uzorka ispitanika iz grupe BKP u AB progrediralo je oko 40% ispitanika, a iz grupe zdravih osoba nešto više od 1/4 progrediralo je u BKP. Ovaj podatak ukazuje na relativno visoku stopu konverzije u našem uzorku, mada su podaci u literaturi vrlo heterogeni i kreću se u rasponu od 6-39% za godinu dana (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau, 2017). Razlog možda leži u činjenici da naš uzorak ipak predstavlja visoko selektovanu grupu, u smislu da predstavlja deo populacije osoba koji se upućuju ka Centru i za koje je vrlo velika verovatnoća da su promene deo procesa AB, jer je na prethodnim nivoima (primarni i sekundarni) ipak izvršena određena trijaža i u Centar su upućeni oni koji su bili visoko suspektni u smislu verovatne AB.

Upotreba više neuropsiholoških instrumenata predstavlja najbolji pristup identifikovanju pacijenata kod kojih je očekivana progresija kognitivnog pada u patološkom smislu, iz razloga što svaki od njih ima različite vrednosti odnosa senzitivnosti i specifičnosti, što se njihovom kombinovanom upotrebom u velikoj meri poboljšava. Posebno je to karakteristično za testove pamćenja i egzekutivnih funkcija (Belleville Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau, 2017). Prema našim podacima među dobrim prediktorima konverzije BKP u AB izdvajaju se tri testa: RAVLT u parametru Ukupnog neposrednog pamćenja, BNT i test Kategorijalne fluentnosti.

Dakle loš učinak u ovom aspektu testa verbalnog deklarativnog pamćenja, prikazan kroz kapacitet neposrednog upamćivanja, operacionalizovan kroz usporen priraštaj u memorisanju informacija tokom ponovljenih pokušaja učenja, zatim teškoće i konfrontacionom imenovanju, kao rani govorno-jezički deficit, te u srodnom domenu (jer uključuje verbalnu komponentu) i testu semantičkog (kategorijalnog) pretraživanja, imaju dobru moć predviđanja kognitivnog pogoršanja, odnosno predstavljaju rane pokazatelje vrlo verovatne progresije iz stanja BKP u AB u, relativno kratkom, vremenskom roku od godinu dana. Publikovani podaci iz literature

potvrđuju naše nalaze. Tako meta-analiza Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau (2017) pokazuje da je većina mera dobijenih primenom testova verbalnog deklarativnog pamćenja odličan prediktor sa visokom vrednošću (≥ 0.7) senzitivnosti i specifičnosti. Prema podacima istih autora, nije potvrđena značajna razlika u između slobodnog prisećanja i prisećanja uz potpomaganje ili druge vrste orijentacije u procesu učenja i prisećanja, što govori protiv koncepta po kom su odloženo prisećanje ili testiranje koje uključuje orijentisanje procesiranja pri enkodiranju najbolji indikatori rane AB jer reflektuju hipokampalnu disfunkciju (Dubois i sar., 2007). Naš nalaz o postojanju istog obrasca deficita između dva ispitana testa pamćenja u našem istraživanju, upravo potvrđuju dodatno podaci i zaključci Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun i Croteau (2017) da različiti uslovi testiranja pamćenja ne doprinose bitno prediktivnoj tačnosti testa i da prediktivna moć testova unutar određenog domena ne varira značajno. Dalje, publikovani podaci pokazuju da su neke jezičke kategorije takođe dobri prediktori kognitivnog pada, posebno imenovanje i semantička fluentnost, što je pokazano i u našim rezultatima, jer impliciraju semantičko pamćenje i neke elemente egzekutivne funkcije, obzirom da su oba domena narušena upravo kod osoba sa BKP (Belleville, Chertkow i Gauthier, 2007; Joubert i sar., 2008).

U zaključku mogli bismo reći da naši rezultati deluju ohrabrujuće za sve koji su zainteresovani za ranu identifikaciju AB. Oni pokazuju da neuropsihološka procena koja je danas široko prihvaćena i, u finansijskom smislu, značajno dostupnija, može značajno doprineti postavljanju tačne dijagnoze kao i predikciji razvoja demencije dok je osoba još u prekliničkoj fazi bolesti. Smatramo da smo ovim rezultatima pokazali da na osnovu učinka na ispitanim kognitivnim testovima možemo doprineti dijagnostici trenutnog stanja i posebno predikciji potencijalne progresije kognitivnih promena iz BKP u demenciju, najmanje godinu dana pre nego što dijagnoza bude postavljena.

Prema našim saznanjima ovo je prva studija u našoj zemlji u kojoj je ispitivana dijagnostička i prognostička vrednost neuropsiholoških testova koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi u radu sa obolelim od demencije. Obzirom da je istraživanje sprovedeno kao studija praćenja kognitivnih funkcija, njen ključni doprinos predstavlja mogućnost prepoznavanja razlika u brzini, kvalitetu i vrsti promena u različitim domenima kognicije kod osoba sa suspektnim ili razvijenim neuropsihološkim deficitom.

Praktični značaj istraživanja se odnosi na postavljanje pouzdanih dijagnostičkih kriterijuma i strukturisanje visoko specijalizovanih postupaka neuropsihološkog merenja, kao i kreiranju optimalne baterije testova koja će omogućiti pouzdan rani skrining i ispitivanje pojedinačnih domena kognicije u funkciji valjane dijagnostike i tretmana.

Svakako treba pomenuti da u studiji postoje izvesna ograničenja. Najpre, pacijenti u našoj studiji su regrutovani iz tercijarne zdravstvene ustanove, gde se očekuje značajno veći broj obolelih sa najtežim kliničkim oblicima demencije, što je i bio slučaj, a što nalaže opreznost pri poređenju rezultata naše studije sa rezultatima drugih studija, posebno kada je reč o zaključivanju o procentu osoba kod kojih će doći do pogoršanja u kognitivnom funkcionisanju u pravcu demencije.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sveobuhvatne analize podataka mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Svi ispitanici neuropsihološki testovi pokazuju visoku ili dobru dijagnostičku preciznost u razlikovanju zdravih, osoba sa BKP i bolesnika sa AB.
2. Kao test sa najvećom dijagnostičkom preciznošću u razlikovanju dijagnostičkih entiteta BKP i AB kao i zdravih osoba izdvaja se Adenbruk revidirani test kognitivne procene, kompozitni test koji ispituje 5 kognitivnih domena.
3. Kognitivni domen sa najvećom dijagnostičkom preciznošću u razlikovanju zdravih, osoba sa BKP i AB je verbalno epizodičko pamćenje, u okviru kog se izdvajaju Neposredno učenje, Odloženo spontano prisećanje i Odloženo potpomognuto prisećanje.
4. Zavisno od stadijuma bolesti menja se i dijagnostički značaj različitih parametara testova, pa su u ranim fazama indikativniji kapacitet Spontanog prisećanja (mereno RAVLT), dok su u stanju BKP i posebno AB značajniji Ukupno pamćenje i Odloženo potpomognuto prisećanje (mereno FCSRT – GB).
5. U procesu gubitka pamćenja u sklopu AB i posebno BKP postoje rezidue koje je moguće restituisati odgovarajućim strategijama i do određene mere, ali je gubitak funkcije neminovan.
6. Suptest Konstrukcija u okviru Mattis-ove skale za procenu demencije ne može pouzdano da razlikuje kognitivne promene u okviru BKP od kognitivnog funkcionisanja zdravih osoba.
7. Ukoliko je u kratkom vremenskom roku potrebno proceniti nivo i kvalitet kognitivnog funkcionisanja na globalnom nivou, u egzekutivnom i vizuokonstrukcionom domenu, preporučuje se Test crtanja sata.
8. Demografski faktori starosti, obrazovnog nivoa i pola utiču na učinak u kognitivnom funkcionisanju ispitanika u našem uzorku što je od posebno značaja pri konstituisanju normi.

9. Tokom jednogodišnjeg praćenja 40% ispitanika sa dijagnozom BKP progredira u AB i 28% zdravih osoba u stanje BKP.
10. Slab kapacitet neposrednog upamćivanja, govorno-jezički deficit u vidu teškoća konfrontacionog imenovanja i teškoće semantičkog pretraživanja, predstavljaju rane pokazatelje vrlo verovatne progresije iz stanja BKP u AB u vremenskom roku od godinu dana.
11. Neuropsihološka procena može značajno doprineti postavljanju tačne dijagnoze kao i predikciji razvoja demencije dok su osobe još u prekliničkim fazama bolesti.

7. LITERATURA

1. ADI - World Alzheimer Report 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
2. Adlam AL, Bozeat S, Arnold R, Watson P, Hodge JR. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*. 2006. 42 (5), 675–684.
3. Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, Nestor P, Hodges JR. Predicting Rapid Clinical Progression in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:170–177 DOI: 10.1159/000113014
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 7: 270–279.
5. Albert MS, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:270–279.
6. Alexopoulos P, Greim B, Nadler K, Martens U, Krecklow B, Domes G, et al. Validation of the Addenbrooke's cognitive examination for detecting early Alzheimer's disease and mild vascular dementia in a German population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(5–6):385-91.
7. Alexopoulos, P. et al. (2010). Validation of the German revised Addenbrooke's Cognitive Examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29, 448–456.
8. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: the Global Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International; 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>

9. Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64(5), 492–498
and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, Geneva.
10. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF: Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:343–354.
11. Anthony JC, LeResche L, Niaz V, von Kroff MR and Folstein MF. (1982) Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psych. Med.* 12, 397-408
12. Apostolova LG, Cummings JL: Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:115–126
13. Ardila A. (1998). A note of caution: Normative neuropsychological test performance. Effects of age, education, gender and ethnicity: A comment on Saykin et al. (1995). *Applied Neuropsychology*, 5, 51–53. doi:10.1207/s15324826an0501_8
14. Arevalo-Rodriguez I, Segura O, Sola I, Bonfill X, Sanchez E, Alonso-Coello P. Diagnostic tools for Alzheimer's disease dementia and other dementias: an overview of diagnostic test accuracy (DTA) systematic reviews. *BMC Neurology* 2014;14(1):183.
15. Azad NA, Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gen Med.* 2007; Jun;4(2):120-9.
16. Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(3):420-2.
17. Bateman RJ, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 367:795–804.
18. Baumgart M, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015; 11:718–726.
19. Bayles KA. Language function in senile dementia. *Brain Lang* 1982;16:265-280.

20. Belleville S, Chertkow H, & Gauthier S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychology*, 21(4), 458–469
21. Belleville S, Fouquet C, Duchesne S, Collins DL, Hudon C. (2014). Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: Qualitative review and recommendations for testing. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(Suppl 4), S375–S382
22. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J; Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017 Dec;27(4):328-353.
23. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1988; 45:789–793.
24. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron.* 2010; 68:270–281.
25. Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, et al: Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *J Nutr Health Aging* 2012; 16:687–694
26. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2003;138(11):927–37.
27. Boycheva E, Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos-Campos F, Puertas-Martín V, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Spanish version of the Mattis Dementia Rating Scale-2 for early detection of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Jun;33(6):832-840. doi: 10.1002/gps.4707. Epub 2017 Mar 23.
28. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82:239–259.
29. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995; 16:271–278.

30. Brodaty H, Moore C. (1997) The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 619–627.
31. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):530-4.
32. Brown LB, Storandt M. Sensitivity of category cued recall to very mild dementia of the Alzheimer type. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2000, 15, 6, 529–534.
33. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics* 2004;16(2):129–40.
34. Bryan J, Luszcz M. Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:40-55.
35. Buchhave P, Stomrud E, Warkentin S, Blennow K, Minthon L, Hansson O. Cube copying test in combination with rCBF or CSF A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2008; 25(6):544–52
36. Burke JR, Morgenlander JC. Update on Alzheimer's disease. Promising advances in detection and treatment. *Postgrad Med.* 1999 Oct 15;106(5):85-6, 89-90, 93-4 passim.
37. Buschke H, Sliwinski MJ, Kulansky G, & Lipton RB. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989–997.
38. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984; 6: 433–440.
39. Caramelli P, Carthery MT, Porto CS, Charchat H, Nitrini R. Qualitative analysis of verbal fluency in normal aging and Alzheimer's disease: effects of educational background (Abstr). *Neurology* 2001; 56(Suupl 3):A183.
40. Caramelli P, Mansur LL, Nitrini R. Language and communication disorders in dementia of the Alzheimer type. In: Stemmer B, Whitaker HA, editors. *Handbook of Neurolinguistics*. San Diego: Academic Press; 1998:463-473.
41. Carlesimo GA, Perri R, Caltagirone C. Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: a review of the evidence. *Neuropsychol Rev.* 2011 Mar;21(1):54-65.
42. Chetelat G, et al. Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. *Brain.* 2016; 139:2528–2539.

43. Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease. *Adv Genet.* 2014; 87:245–294.
44. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol.* 1999;56(7):857-62.
45. Coluccia E, Gamboz N, Brandimonte MA. (2011). Normative data for a battery of free recall, cued recall and recognition tests in the elderly Italian population. *Neurological Sciences*, 32, 1103–1114.
46. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015 Apr;172(4):323-34.
47. Cottingham ME, Hawkins KA. Verbal fluency deficits co-occur with memory deficits in geriatric patients at risk for dementia: Implications for the concept of mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology.* 2010. 22 (3–4), 73–79.
48. Crutch SJ, et al. Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2013; 9:463–465.
49. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol.* 2017 Oct-Dec;11(4):364-370.
50. Davies RR. and Larner AJ. (2013). Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and its Revision (ACE-R). In A. J. Larner (ed.), *Cognitive Screening Instruments. A Practical Approach* (pp. 61–77). London: Springer.
51. Desikan RS, et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med.* 2017;
52. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, de Leon MJ, Doty RL, Stern Y, Pelton GH. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2008; 64:871–879.
53. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition (DSM-IV).* Washington DC, American Psychiatric Association; 1994.
54. Didic M, Felician, O, Barbeau, EJ., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramonì, E., et al. (2013). Impaired visual recognition memory predicts Alzheimer's disease in amnesic

- mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(5–6), 291–299 <https://doi.org/10.1159/000347203>.
55. Dos Santos Kawata, KH. et al. (2012). A validation study of the Japanese version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2, 29–37.
 56. Dos Santos V, Thomann PA, Wustenberg T, Seidl U, Essig M & Schroder J. (2011). Morphological cerebral correlates of CERAD test performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;23(3):411-20. doi: 10.3233/JAD-2010-100156.
 57. Drolet V, Vallet GT, Imbeault H, Lecomte S, Limoges F, Joubert S, Rouleau I. [A comparison of the performances between healthy older adults and persons with Alzheimer's disease on the Rey auditory verbal learning test and the Test de rappel libre/rappel indicé 16 items]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014 Jun;12(2):218-26. doi: 10.1684/pnv.2014.0469.
 58. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:
 59. Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(3):218-26.
 60. Eckerstrom C, Olsson E, Bjerke M, Malmgren H, Edman A, Wallin A, et al. (2013). A combination of neuropsychological, neuroimaging, and cerebrospinal fluid markers predicts conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(3), 421–431.
 61. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12)
 62. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junque G, Hernandez I, Mauleon A, Rosende-Roca M, Ruiz A, Lopez O, Tarraga L, Boada M. A Longitudinal Follow-Up of 550 Mild

- Cognitive Impairment Patients: Evidence for Large Conversion to Dementia Rates and Detection of Major Risk Factors Involved. *J Alzheimers Dis.* 2013; 34:769–780.
63. Ewers M, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer’s disease: a large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement.* 2015; 11:1306–1315.
 64. Faber-Langedoen K, Morris JC, Knevel JW, La Barge E, Miller JP, Berg L. Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1988;23:365-370.
 65. Farrer LA, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997; 278:1349–1356.
 66. Ferris SH, Aisen PS, Cummings J, et al. ADCS Prevention Instrument Project: Overview and initial results. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders, Supplement.* 2006
 67. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12:189-198
 68. Franco-Marina F, García-González JJ, Wagner-Echeagaray F, Gallo J, Ugalde O, Sánchez-García S, et al. The Mini-Mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *Int Psychogeriatr.* 2010;22:72–81.
 69. Freedman M, Leach L, Kaplan E, et al. *Clock-drawing: a neuropsychological analysis.* New York, NY: Oxford University Press, 1994.
 70. Gallagher D, Mhaolain AN, Coen R, Walsh C, Kilroy D, Belinski K, et al. (2010). Detecting prodromal Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Utility of the CAMCOG and other neuropsychological predictors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1280–1287
 71. Galton CJ, Erzinclioglu S, Sahakian BJ, Antoun N, Hodges JR. A comparison of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), conventional neuropsychological assessment, and simple MRI-based medial temporal lobe evaluation in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:144-50.
 72. Garcia-Caballero, A. et al. (2006). Validation of the Spanish version of the Addenbrooke’s Cognitive Examination in a rural community in Spain. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 239–245.

73. Garibotto V, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017; 52:183–195.
74. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, et al: Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement* 2013; 9:602–608
75. Gladsjo JA, Schuman CC, Evans JD, Peavy GM, Miller SW, Heaton RK. Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*. 1999. 6 (2), 147–178.
76. Gorno-Tempini ML, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76:1006–1014.
77. Grinberg LT, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68:1140–1145.
78. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38(6):900–903.
79. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; 3: 13–36.
80. Grober E, Sanders AE, Hall C, Richard B. Free and Cued Selective Reminding Identifies Very Mild Dementia in Primary Care. *Lipton Alzheimer Dis Assoc Disord*. Author manuscript; available in PMC 2011 Jul 1. Published in final edited form as: *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Jul–Sep; 24(3): 284–290. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b
81. Grudzien A, et al. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007; 28:327–335.
82. Haight TJ, et al. Dissociable effects of Alzheimer disease and white matter hyperintensities on brain metabolism. *JAMA Neurol*. 2013; 70:1039–1045.
83. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1206–1209.
84. Hausner L, Frölich L, Gardette V, Reynish E, Ousset PJ, Andrieu S, Vellas B, On Behalf Of The Ictus-Eadc Study Group. Regional variation on the presentation of Alzheimer's disease patients in memory clinics within Europe: data from the ICTUS study. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(1):155-65.

85. Heindel WC, Salmon DP, Butters N: Cognitive approaches to the memory disorders of demented patients, u Stuker PB, Adams HE (eds): Comaparative Handbook of Psychopathology. New York: Plenum Press, 1993 str 193-210.
86. Hodges JR: Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain* 2006; 129: 2811–2822.
87. Irish M, Lawlor BA, Coen RF, & O'Mara SM. (2011). Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A preliminary investigation. *BMC Neuroscience*, 12, 80
88. Iturria-Medina Y, et al. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun.* 2016; 7:11934.
89. IVAB - Izvod iz vodiča za Alchajmer-ovu bolest 2013.god. Priredili: Pavlović A., Stefanova E., Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse kroz projekat Ministarstva zdravlja „Pružanje i unapređenje usluga na lokalnom nivou – DILS“
90. Ivanoiu A, Adam S, Van der Linden M, Salmon E, Juillerat AC, Mulligan R, Seron X. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2005 Jan;252(1):47-55.
91. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997 Oct;19(5):676-91.
92. Jack CR Jr, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013; 12:207–216.
93. Janelidze S, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3:154–165.
94. Jansen WJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313:1924–1938.
95. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, Jelle Visser P, and Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia A Meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 19;313(19):1924-38.

96. Jaunmuktane Z, et al. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral ucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013; 501:45–51.
97. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2008; 115:427–436.
98. Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012; 259:2182–2188.
99. Jouber, S, Felician O, Barbeau EJ, Didic M, Poncet M, & Ceccaldi M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*, 19(1–2), 35–40.
100. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013; 501:45–51.
101. Jurica PJ, Leitten CL, Mattis S. (2001). *Dementia Rating Scale-2: Professional manual*. Lutz: Psychological Assessment Resources
102. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger
103. Kato Y, Narumoto J, Matsuoka T, Okamura A, Koumi H, Kishikawa Y, Terashima S, Fukui K. Diagnostic performance of a combination of Mini-Mental State Examination and Clock Drawing Test in detecting Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 581-6. doi: 10.2147/NDT.S42209. Epub 2013 Apr 30.
104. Katzman R. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1986; 314:964–973
105. Kaufer DI, Williams CS, Braaten AJ, et al. Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assisted living: comparison of 3 tests. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9(8):586-93. Scharre DW, Chang SI, Murden RA, et al. Self-Administered Gerocognitive Examination (SAGE): a brief cognitive assessment instrument for mild cognitive impairment (MCI) and early dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):64-71.
106. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol*. 2008; 65:1502–1508.

107. Kempler D. Language changes in dementia of the Alzheimer type. In: Lubinski R, editor. *Dementia and Communication*. San Diego: Singular Publishing Group; 1995:98-114.
108. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, & Reisberg B. (1999). Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12(4), 168–179.
109. Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International Psychogeriatrics*. 2014 Apr; 26(4):555-63.
110. Larner AJ. (2007). Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) for the diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109, 491–494.
111. Larner AJ. (2013). Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R): pragmatic study of cross-sectional use for assessment of cognitive complaints of unknown aetiology. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28, 547–548.
112. Larner AJ. An audit of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:593-4.
113. Lezak MD. (1995) *Neuropsychological assessment*, New York, NY: Oxford University Press.
114. Li J, Wang YJ, Zhang M, et al: Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76:1485 - 1491
115. Li L, Wang Y, Yan J, et al: Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J Neurol* 2012; 259:1303–1311
116. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1546-50. doi: 10.1002/mds.22173
117. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al: Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63:1187–1192
118. Manly JJ, Jacobs DM, Touradji P, Small SA, & Stern Y. (2002). Reading level attenuates differences in neuropsychological test performance between African

- American and White elders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 341–348.
119. Marioni, R. E. et al. Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *J. Alzheimer's Dis.* 28, 223–230 (2012).
 120. Marson DC, Dymek MP, Duke LW, Harrell LE. Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol.* 1997;12(3):269-75.
 121. Martinez-Lage P, Frolich L, Knox S, Berthet K. Assessing physician attitudes and perceptions of Alzheimer's disease across Europe. 2010;21(1):155-65. *J Nutr Health Aging.* 2010 Aug;14(7):537-44.
 122. Mathuranath, PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W and Hodges JR. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613–1620.
 123. Matthews FE, Arthur A, Barnes, LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*, 2013; Oct 26; 382(9902), 1405-1412.
 124. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(8): 1424–33.
 125. Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, Brayne C; Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) Collaboration. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* 2016 Apr 19;7:11398.
 126. Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. Florida: Odessa; 1988.
 127. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996;47:1113-24.
 128. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the work group on frontotemporal dementia and pick's disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1803-9.

129. McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7:263–269
130. McKinley MP, Masiarz FR, Prusiner SB. Reversible chemical modification of the scrapie agent. *Science.* 1981; 214:1259–1261.
131. Mendez MF, Ala T, Underwood K. Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1095-1099.
132. Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012; 27:413–420.
133. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology.* 2008; 71:1496–1499.
134. Messinis L, Nasios G, Mougias A, Politis A, Zampakis P, Tsiamaki E, Malefaki S, Gourzis P, Papathanasopoulos P. Age and education adjusted normative data and discriminative validity for Rey's Auditory Verbal Learning Test in the elderly Greek population. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2016;38(1):23-39.
135. Messinis L, Tsakona I, Malefaki S, i Papathanasopoulos P. (2007). Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 739–752.
136. Mesulam M, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2008a; 63:709–719. [PubMed: 18412267]
137. Mesulam M. Primary progressive aphasia pathology. *Ann Neurol.* 2008b; 63:124–125.
138. Mez J, et al. Faster cognitive and functional decline in dysexecutive versus amnestic Alzheimer's subgroups: a longitudinal analysis of the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database. *PLoS ONE.* 2013; 8:e65246.
139. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive testbattery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1078–1085.
140. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2008;79(12):1386–91

141. Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1191-202.
142. Nilsson LG, (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurol. Scand. Suppl*, 179,7–13
143. Nordlund A, Rolstad S, Gothlin M, Edman A, Hansen S, Wallin A. Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30:403–410.
144. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K. & Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population-based data. *Lancet. Neurol*. 13, 788 (2014)
145. Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, Roth RM, Wishart HA, Pare N, *et al*. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 2008, 23: 229–241.
146. Osorio RS, *et al*. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015; 84:1964–1971.
147. Ossenkoppele R, *et al*. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer’s disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015b; 138:2732–2749.
148. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, Scheltens P, and Jelle Visse P, the Amyloid PET Study Group. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1939-49.
149. Palmqvist S, Hertze J, Minthon L, Wattmo C, Zetterberg H, Blennow K, Londos E, Hansson O. Comparison of brief cognitive tests and CSF biomarkers in predicting Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: six-year follow-up study. *PLoS One*. 2012; 7 (6)
150. Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007; 22:48–56.
151. Parsey MC, Schmitter-Edgecombe M. Quantitative and qualitative analyses of the Clock Drawing Test in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: evaluation of a modified scoring system. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011;24:108-118

152. Pasquier F, Lebert F, Grymonprez L, Petit H. Verbal fluency in dementia of frontal lobe and dementia of Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:81-84.
- 153.** Pedraza O, Lucas JA, Smith GE, Petersen RC, Graff-Radford NR, Ivnik RJ. Robust and expanded norms for the Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 Aug;25(5):347-58. doi: 10.1093/arclin/acq030.
154. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*. 1994 May;44(5):867-72.
155. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
156. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999; 56(3):303–8.
157. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1133–42.
158. Petersen RC. Clinical practice: mild cognitive impairment. *The New England Journal of Medicine* 2011;364(23): 2227–34
159. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004;256(3):183–94.
160. Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist*. 1995; 1:326-344.
161. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Annals of Internal Medicine* 2008;148(6):427–34
162. Powlishta KK, Von Dras DD, Stanford A, et al. The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology* 2002;59:898-903.
163. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982; 216:136–144.
164. Rabinovici GD, et al. Amyloid versus FDG–PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011; 77:2034–2042.

165. Radanovic M, Carthery-Goulart MT, Charchat-Fichman H, Herrera E Jr., Edson Erasmo Pereira Lima, Smid J, Sellitto Porto C, Nitrini R. Analysis of brief language tests in the detection of cognitive decline and dementia *Dement Neuropsychol*. 2007 Jan-Mar; 1(1): 37–45. doi: 10.1590/S1980-57642008DN10100007
166. Raimondi C, Gleichgerrcht E, Richly P, Torralva T, Roca M, Camino J, Manes F. The Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) in subcortical ischemic vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):228-31.
167. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58:1615–1621. [PubMed: 12058088]
168. Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: An integration of structural and functional findings. In F. Craik & T. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (2nd ed., pp. 1 – 90). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
169. Reisberg B, Finkel S, Overall J, Schmidt-Gollas N, Kanowski S, Lehfeld H, Hulla F, Sclan SG, Wilms HU, Heininger K, Hindmarch I, Stemmler M, Poon L, Kluger A, Cooler C, Bergener M, Hugonot-Diener L, Robert PH, Antipolis S, Erzigkeit H. The Alzheimer's disease activities of daily living international scale (ADL-IS). *Int Psychogeriatr*. 2001 Jun;13(2):163-81.
170. Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, 6, 734–746.
171. Ricci M, Graef S, Blundo C & Miller LA (2012). Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate Alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 26, 926 – 941.
172. Richard E, Schmand BA, Eikelenboom P, Van Gool WA. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2013; 3 doi:pii: e002541.
173. Richardson HE, Glass JN. A comparison of scoring protocols on the clock drawing test in relation to ease of use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:169-173.

174. Roca M, Torralva T, López P, Marengo J, Cetkovich M, Manes F. Diferenciación entre demencias en estadio inicial y depresión utilizando la versión española del Addenbrooke's Cognitive Examination. *Rev Neurol* 2008;46(6):340-3.
175. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
176. Rongve A, Aarsland D. Dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: Dening T, Thomas A, Dening T, As T, editors. *Oxford textbook of old age psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2013. pp. 469–478.
177. Rotomskis A, Margevičiūtė R, Germanavičius A, Kaubrys G, Budrys V, Bagdonas A. Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) *BMC Neurol*. 2015; 15: 57. Published online 2015 Apr 17.
178. Royall DR, Roman GC. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 2000, 55: 604–606.
179. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001; 22:575–580.
180. Sager MA, Hermann BP, La Rue A. and Woodard JL. (2006). Screening for dementia in community-based memory clinics. *Wisconsin Medical Journal*, 105, 25–29.
181. Salak - Djokic B, Stojkovic T, Mandic - Stojmenovic G, Stefanova E. A profile of dementia patients in a Serbian sample - Experience from The Center for dementia and memory disorders. *Vojnosanitetski pregled*, 2018 OnLine-First (00):78-78
182. Sánchez-Benavides G, Gómez-Ansón B, Molinuevo JL, Blesa R, Monte GC, Buschke H, Peña-Casanova J. Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal aging, MCI, and AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Jun;23(2):100-8.
183. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1859-67.

184. Saunders NL, & Summers MJ. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350–357
185. Saury JM, Emanuelson I. Neuropsychological Assessment of Hippocampal Integrity. *Appl Neuropsychol Adult*. 2017 Mar-Apr;24(2):140-151.
186. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL, Flannery KA, Mozley LH, . . . Mozley PD. (1995). Normative neuropsychological test performance: Effects of age, education, gender and ethnicity. *Applied Neuropsychology*, 2, 79–88.
187. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66:216–225
188. Schellenberg G. Early Alzheimer's disease genetics. *J Alzheimers Dis* 2006;9:367-72.
189. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007; 69:2197–2204.
190. Schramm U, Berger G, Muller R, Kratzsch T, Peters J, Frolich L. Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:254-260.
191. Schwarz AJ, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain*. 2016; 139:1539–1550.
192. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009; 62:42–52.
193. Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21:701–707.
194. Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2012; Oct 1;26(10):841-70.
195. Sharp SI, Aarsland D, Day S, et al: Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:661–669
196. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986;1:135-140.

197. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-561.
198. Simic G, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2017; 151:101–138.
199. Smith GS, Kramer E, Ma Y, et al: Cholinergic modulation of the cerebral metabolic response to citalopram in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132:392–401
200. Speer P, Wersching H, Bruchmann S, Bracht D, Stehling C, Thielsch M, . . . Lohmann H. (2014). Age-and gender adjusted normative data of Rey's Auditory Verbal Learning Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36,32 – 42
201. Spencer RJ, Wendell CR, Giggey PP, Katzel LI, Lefkowitz DM, Siegel EL, et al. Psychometric limitations of the Mini-Mental State Examination among nondemented older adults: an evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Exp Aging Res.* 2013;39:382–97.
202. Spinelli EG, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017; 81:430–443.
203. Squire LR. *Memory and brain.* New York: Oxford University Press, 1987
204. Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work?. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55(10):1534–40
205. Stokholm J, Vogel A, Johannsen P. and Waldemar G. (2009). Validation of the Danish Addenbrooke's Cognitive Examination as a screening test in a memory clinic. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 361–365.
206. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary.* New York: Oxford University Press, 1998.
207. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:725-729.
208. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):916-24.

209. Tang M, et al. Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS). *Lancet Neurol.* 2016; 15:1317–1325.
210. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science.* 2002; 296:1991–1995.
211. Ten Kate M, et al. Clinical validity of medial temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging.* 2017; 52:167–182.
212. Thal DR, et al. Sequence of A β -protein deposition in the human medial temporal lobe. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59:733–748.
213. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002; 58:1791–1800.
214. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural disorders. World Health Organization (1992)
215. Theofilas P, Dunlop S, Heinsen H, Grinberg LT. Turning on the light within: subcortical nuclei of the isodentritic core and their role in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46:17–34.
216. Tighe SK, Oishi K, Mori S, et al: Diffusion tensor imaging of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:484–488
217. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and Animal Naming. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 1999. 14, 167–177.
218. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;40(9):922–35.
219. Tosun D, et al. Association between tau deposition and antecedent amyloid-beta accumulation rates in normal and early symptomatic individuals. *Brain.* 2017; 140:1499–1512.

220. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The clock test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:579-584
221. Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, Wilcock G. & Matthews F. Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *Am. J. Epidemiol.* 173, 1004 (2011).
222. Valenzuela, MJ. et al. Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia. *Biol. Psychiatry.* 71, 783 (2012).
223. Venneri A, Gorgoglione G, Toraci C, Nocetti L, Panzetti P, & Nichelli P. (2011). Combining neuropsychological and structural neuroimaging indicators of conversion to alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 8(7), 789–797
224. Vernooij-Dassen MJ, Moniz-Cook ED, Woods RT, De Lepeleire J, Leuschner A, Zanetti O, de Rotrou J, Kenny G, Franco M, Peters V, Iliffe S. Factors affecting timely recognition and diagnosis of dementia across Europe: from awareness to stigma. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 Apr;20(4):377-86.
225. Visser PJ, Verhey FRJ, Ponds R, Jolles J. (2001). Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *International Psychogeriatrics*, 13(4), 411–423.
226. Vogel A, Stokholm J, Andreasen R, Henriksen BD, Bronniche V, Madsen GJ, Gustafsson M, Overgaard S, Guldborg AM, Jorgensen K. (2018) Psychometric properties and reference data for Danish versions of Free and Cued Selective Reminding Test, Category Cued Memory Test and Logical Memory. *Scand J Psychol.* Jul 12.
227. Wang Y, et al. Development of a PET/SPECT agent for amyloid imaging in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2004; 24:55–62.
228. Wechsler D, WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised. Manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1981.
229. Wechsler D. (1987) Wechsler's Memory Scale – Revised (WMS – R), Manual. The Psychological Corporation Inc., San Antonio, TX: Harcourt Brace Jovanovich.
230. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Liu E, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Schmidt ME, Shaw L, Siuciak JA, Soares H, Toga AW, Trojanowski JQ. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

- The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*. 2012; 8:S1–S68
231. Wimo A, Jonsson L, Bond J, et al. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(1):1-11.
232. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004;256(3): 240–6.
233. Yamamoto, S. et al. (2004). The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 172–179.
234. Yoshida H, Terada S, Honda H, Kishimoto Y, Takeda N, Oshima E, Hirayama K, Yokota O, Uchitomi Y. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *Int Psychogeriatr*. 2012 Jan;24(1):28-37.
235. Zaccai J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation — a systematic review. *BMC Neurol*. 2006; 6:2.

SPISAK SKRAĆENICA

AA - Alzheimer's Associations

AAN - American Academy of Neurology

AB – Alzheimer-ova bolest

ACE - Addenbrooke's Cognitivne Examination

ACE-R - Addenbrooke's Cognitivne Examination – Revised

ADAB - Autozomno - dominantna varijanta Alzheimerove bolesti

ADL IS - Activity of daily living - International Scale

ADŽ – Aktivnosti svakodnevnog života

APP – Apolipoprotein

BKP – Blag kognitivni poremećaj

BNT – Boston Naming Test

CDT - Clock Drawing Test

CST – Cerebrospinalna tečnost

CT – Kompjuterizovana tomografija

DLT – Demencija sa Lewy-jevim telima

DM - Diabetes mellitus

FCSRT - GB - The Free and Cued Selective Reminding Test - Grober - Buschke

FF – Fonemska fluentnost

FTG – Fluorodeoksiglukoza

FTD - Fronto-temporalna demencija

HTN - Arterijska hipertenzija

ICD-10 - International Classification of Diseases - 10th revision

KCS – Klinički centar Srbije

KF – Kategorijalna fluentnost

LPPA – Logopenička varijanta primarne progresivne afazije

MCI - Mild Cognitive impairment

MMSE - Mini Mental Screening Examination

MR ili MRI – Nuklearna magnetna rezonanca

NFK – Neurofibrilarna klubad

NIA - National Institute on Aging

PBD – Demencija u Parkinsonovoj bolesti

PET – Pozitronska emisiona tomografija

PKA – Posteriorna kortikalna atrofija

PSEN – Presenilin

RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Task

SPECT – Singl foton emisiona tomografija

VaD – Vaskularna demencija

VDRL - Venereal Disease Research Laboratory

WAIS – Wechsler Adult Intelligence Scale

WHO - World Health Organization

WMS - Wechsler Memory Scale

BIOGRAFIJA AUTORA

Biljana Salak-Đokić, rođena je u Apatinu gde je završila osnovnu školu. Srednju školu prosvetne struke u Somboru završila je sa odličnim uspehom.

Na Odseku za psihologiju Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu diplomirala je 2000. godine sa prosečnom ocenom 8,21. Dobitnica je Republičke stipendije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pod mentorstvom prof. dr Dragana Pavlovića i doc. dr Marine Nikolić – Đurović, jula 2010. odbranila je magistarski rad iz oblasti neuroendokrinologije „Uticaj glikoregulacije na nastanak kognitivnog deficita kod osoba sa šećernom bolesti”.

Januara 2014. položila je specijalistički ispit iz oblasti Medicinske psihologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Tokom školske 2002/2003. bila je zaposlena u srednjoj muzičkoj školi "Davorin Jenko" kao profesor psihologije.

Od 2003. godine zaposlena je na Klinici za neurologiju kao zdravstveni saradnik - psiholog u stacionaru.

Autor je i koautor više radova iz oblasti neuropsihologije.

Član je Društva psihologa Srbije.

Govori engleski i nemački jezik.

Udata je i majka Aleksandra.

Izjava o autorstvu

Potpisana Biljana Salak - Dokić

broj upisa _____

Izjavljujem

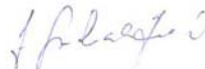
da je doktorska disertacija pod naslovom

"Prediktivna vrednost odabranih neuropsiholoških testova u dijagnostici blagog kognitivnog poremećaja i demencije"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 29.6.2018.

Potpis doktoranda



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Biljana Salak - Đokić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: "Prediktivna vrednost odabranih neuropsiholoških testova u dijagnostici blagog kognitivnog poremećaja i demencije"

Potpisani: Biljana Salak - Đokić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu: **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka kao što su ime i prezime, godine i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 29.6.2018.

Potpis doktoranda



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku "Svetozar Marković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

"Prediktivna vrednost odabranih neuropsiholoških testova u dijagnostici blagog kognitivnog poremećaja i demencije"

koje je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučila.

- ① Autorstvo
- 2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo - bez prerade
- 6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 29.6.2018.

Potpis doktoranda

