



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
Doktorske akademske studije



**KOGNITIVNI EVOCIRANI POTENCIJALI, KOGNITIVNA
REZERVA I KVALITET SPAVANJA KAO NEUROFIZIOLOŠKI
POKAZATELJI KOGNITIVNOG STANJA OSOBA STARIJE
ŽIVOTNE DOBI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Nada Naumović

Kandidat:

Asist. dr Danijel Slavić

Novi Sad, 2022. godine



UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
Doctoral academic studies



**EVENT-RELATED POTENTIALS, COGNITIVE RESERVE AND
SLEEP QUALITY AS NEUROPHYSIOLOGICAL INDICATORS
OF COGNITIVE STATE IN ELDERLY**

PhD Thesis

Mentor:

Prof. Nada Naumović, PhD, M.D.

Author:

Danijel Slavić, M.D.

Novi Sad, 2022nd year

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Данијел Славић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Нада Наумовић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Когнитивни евоцирани потенцијали, когнитивна резерва и квалитет спавања као неурофизиолошки показатељи когнитивног стања особа старије животне доби
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 219 Поглавља: 8 Референци: 348 Табела: 41 (и 9 у прилозима) Илустрација: 34 Графикона: 0 Прилога: 6
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Физиологија, Неурофизиологија
Кључне речи / предметна одредница:	когнитивно старење; когнитивно-евоцирани потенцијали, П300; когнитивна резерва; образовање; занимање; слободне активности; квалитет спавања; неуропсихологија; деменција; старе особе
Резиме на језику рада:	Увод. Имајући у виду глобални тренд продужења животног века и важност очувања когнитивних способности током старења, намеће се потреба за утврђивањем значаја свих потенцијалних чиниоца који могу да утичу на тренд когнитивног опадања током старења. Метода когнитивно-евоцираних потенцијала (КЕП), а посебно П300 талас се већ дуже времена примењују у процени когнитивног стања особа при чему се сматра да латенција П300 таласа указује на брзину когнитивне обраде стимулуса а његова амплитуда на степен ангажованости ресурса пажње. У новије време се издваја концепт когнитивне резерве који се односи на већу адаптабилност когнитивних процеса код особа које су се више образовале, имале одговорнија занимања и/или имале више активности у слободно време. Већа ефикасност когнитивних процеса код ових особа може једним делом да објасни постојање интериндивидуалних разлика у когнитивном опадању током нормалног старења али и у случају

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истовестности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

различитих патолошких и трауматских стања мозга. Спавање код старих особа је лошијег квалитета а најмаркантнија промена у архитектоници спавања током старења је постепена редукција спороталасног спавања које је од великог значаја за побољшање кортикалне пластичности и повећање клиренса метаболитских нуспроизвода. Такође је доказано да инсомнија и други поремећаји спавања, испољавају негативне ефекте на хипокампаљну неурогенезу, функције префронталног кортекса као и на укупно когнитивно стање што ствара потребу за детаљним изучавањем међусобне повезаности старења, спавања и когнитивних функција.

Циљ. Циљ овог истраживања је био да се утврде неурофизиолошки корелати когнитивног старења и да се утврди евентуална повезаност когнитивног стања са когнитивном резервом и квалитетом спавања код особа старије животне доби.

Материјал и методе. Истраживање је осмишљено као студија пресека која је спроведена на укупно 106 испитаника оба пола, старости 65-80 година ($72 \pm 4,46$ година), без установљених когнитивних и неуропсихијатријских обољења. Коришћењем стандардне аудитивне *oddball* парадигме одређени су параметри когнитивно-евоцираних потенцијала, односно амплитуда и латенција П300 таласа изнад Fz и Cz електроде, изборно реакционо време, проценат тачних одговора и број грешака приликом тестирања. Когнитивни статус испитаника је додатно процењен коришћењем Монреалске процене когниције (MoCA) а индекс когнитивне резерве коришћењем посебног упитника. За процену квалитета спавања испитаника коришћен је Питсбуршки индекс квалитета спавања. Пре спровођења самог истраживања на узорку особа старије животне доби, спроведена је пилот студија на 223 испитаника старости 18-85 година ($52,34 \pm 18,46$ година), која је имала за циљ да процени интерну конзистенцију упитника који је коришћен за процену индекса когнитивне резерве (CRIq) у овом истраживању при чему је утврђена његова добра поузданост (Кронбахов $\alpha=0,82$).

Резултати. Утврђена је статистички значајна повезаност латенције и амплитуде П300 таласа ($p < 0,05$) са старошћу испитаника при чему се амплитуда смањује током година а латенција продужава годишње око 2,37 ms изнад Fz и 2,12 ms изнад Cz електроде, што методу когнитивно-евоцираних потенцијала чини супериорнијом у праћењу когнитивног старења од теста Монреалске процене когниције чији резултати нису били у корелацији са старошћу испитаника ($r = -0,141; p = 0,150$).

У оквиру испитиваног узорка није утврђено постојање статистички значајне повезаности укупног скорa Индекса когнитивне резерве са старошћу испитаника али је утврђена позитивна корелација између субдомена Образовање и старости ($r = 0,326, p < 0,001$). Није установљена статистички значајна корелација параметара КЕП са укупним CRIq индексом, док су установљене статистички значајне повезаности латенције са доменом Радна Активност и амплитуде П300 таласа са доменом Образовање. Утврђена је високо статистички значајна повезаност индекса когнитивне резерве са резултатима МоСА теста која је била умереног степена ($r = 0,434; p < 0,001$).

На основу резултата Питсбуршког индекса квалитета спавања (PSQI) установљено је да су испитаници у просеку имали нешто лошији квалитет спавања ($5,70 \pm 3,44$) од препоручених вредности ($PSQI < 5$). У оквиру испитиваног узорка није утврђено постојање повезаности старости испитаника са укупним PSQI скором али је утврђено да је лошији квалитет спавања повезан са нижом релативном амплитудом П300 таласа изнад Cz електроде, при чему најзначајнију повезаност са њом показују резултати следећих домена PSQI упитника: Дневна дисфункционалност особе и Употреба лекова за спавање. Установљен је

	<p>негативан степен корелације укупног PSQI скорa и домена Егзекутивних функција са МоСА теста ($r=-0,196;p<0,05$). Трајање дремања преко дана је имало позитиван смер корелације са латенцијом П300 таласа изнад вертекса ($r=0,210;p<0,05$).</p> <p>Резултати хијерархијске регресионе анализе су показали да укупан резултат МоСА теста има најзначајнији појединачни допринос предикцији латенције П300 таласа над обе регистроване електроде ($\beta\approx -0,5;p<0,001$), а појединачне доприносе предикцији амплитуде П300 таласа над вертексом показују: године ($\beta=-0,223;p=0,029$), CRI-образовање ($\beta=-0,367;p=0,008$) и укупан PSQI скор ($\beta=-0,208;p=0,027$).</p> <p>Закључак. Процена карактеристика П300 таласа, његове латенције и амплитуде даје бољи увид у когнитивно старење од Монреалске процене когниције али је за комплетније сагледавање когнитивног стања неопходно комплементарно коришћење оба инструмента. За процену повезаности когнитивног стања са когнитивном резервом неопходно је сагледавање појединачних когнитивних домена и вредности сваког појединачног домена значајног за формирање когнитивне резерве: образовање, радна активност и слободно време. Лошије спавање код особа старије животне доби је повезано са лошијим егзекутивним функционисањем а дуже дремање преко дана је повезано са дужим латенцијама П300 таласа.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	18.03.2020.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Danijel Slavić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Nada Naumović, Full Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Event-related potentials, cognitive reserve and sleep quality as neurophysiological indicators of cognitive state in elderly
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages 219 Chapters 8 References 348 Tables 41 (additional 9 in Appendices) Illustrations 34 Graphs 0 Appendices 6
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Physiology, Neurophysiology
Subject, Key words:	Cognitive Aging; Event-Related Potentials, P300; Cognitive Reserve; Education; Occupations; Leisure Activities; Sleep Quality; Neuropsychology; Dementia; Aged
Abstract in English language:	Introduction. Given the global trend of increasing life expectancy and the importance of preserving cognitive capacities during aging, there is a need to determine the importance of all potential factors that may influence the trend of cognitive decline during aging. The method of event-related potentials (ERP), especially P300 wave, have been used for a long time in assessing of individual's cognitive state and it is believed that P300 wave latency indicates the speed of cognitive stimulus processing and its amplitude the degree of attention resources. Recently, the concept of cognitive reserve stands out, which refers to the greater adaptability of cognitive processes in people who are more educated, had more responsible occupations in life and had greater involvement in leisure activities. Greater efficiency of cognitive processes in these individuals may partly explain the existence of interindividual differences in cognitive decline during normal aging but also in the case of various pathological and traumatic brain conditions. Sleep in the elderly is of poorer quality and the most striking change in sleep architecture during aging is the gradual reduction of slow-wave sleep, which is of great importance for

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

improving cortical plasticity and increasing the clearance of metabolic by-products. Insomnia and other sleep disorders have also been shown to have negative effects on hippocampal neurogenesis, prefrontal cortex functions and overall cognitive state, which creates the need for a detailed study of the interrelationships between aging, sleep, and cognitive function.

Aim. The aim of this study was to determine the neurophysiological correlates of cognitive aging and to determine the possible association of cognitive status with cognitive reserve and sleep quality in the elderly.

Material and methods. The study was designed as a cross-sectional study conducted on a total of 106 subjects of both genders, aged 65-80 years (72 ± 4.46 years), without established cognitive and neuropsychiatric diseases. Using the standard auditory oddball paradigm, the parameters of event-related potentials were determined, ie the amplitude and latency of P300 waves on Fz and Cz electrode sites, the choice reaction time, the percentage of correct answers and the number of errors during testing. The cognitive status of the respondents was additionally assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the cognitive reserve index using a special questionnaire. The Pittsburgh Sleep Quality Index was used to assess the quality of sleep of the respondents. Prior to conducting the survey on a sample of elderly people, a pilot study was conducted on 223 respondents aged 18-85 years (52.34 ± 18.46 years), which aimed to assess the internal consistency of the questionnaire used to assess the index cognitive reserves (CRIq) in this study after which its good reliability was determined (Cronbach's $\alpha=0.82$).

Results. Statistically significant correlation was found between the latency and amplitude of the P300 wave ($p<0.05$) and the age of the subjects, whereby amplitude decreases during the course of aging and latency increases with a slope of 2.37 ms for Fz and 2.12 ms for Cz electrode site, which makes event-related potentials a method superior in monitoring cognitive aging than the Montreal Cognitive Assessment solely whose results were not correlated with the age of the subjects ($r=-0.141;p=0.150$).

Within the examined sample, there was no statistically significant correlation between the total score of the Cognitive Reserve Index and the age of the respondents, but a positive correlation was found between the subdomain Education and age ($r=0.326;p<0.001$). No statistically significant correlation of ERP parameters with the total CRIq index was found, while statistically significant correlations of P300 latencies with the domain of WorkingActivities and P300 amplitude with the domain of Education were found. A highly statistically significant correlation was found between the cognitive reserve index and the results of the MoCA test, which was of a moderate degree ($r=0.434;p<0.001$).

Based on the results of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), it was found that the respondents had on average slightly worse sleep quality (5.70 ± 3.44) than the recommended values ($PSQI<5$). Within the examined sample, there was no correlation between the age of the subjects and the total PSQI score, but it was found that poorer sleep quality was correlated to lower relative P300 amplitudes on the Cz electrode site, while the most significant correlations were between the amplitude and the Daytime dysfunction and the Use of sleeping medication. A negative correlation between the total PSQI score and the domain of Executive Functions on MoCA test was found ($r=-0.196;p<0.05$). The duration of napping during the day was positively correlated to the P300 latency on the vertex ($r=0.210;p<0.05$).

The results of hierarchical regression analysis showed that the total result of the MoCA test has the most significant individual contribution to the prediction of P300 wave latencies over the both registered electrode sites ($\beta\sim 0.5;p<0.001$). Individual contributions to the prediction of relative P300

	<p>amplitude on the vertex showed: age ($\beta=-0.223;p=0.029$), CRI education ($\beta=-0.367;p=0.008$) and total PSQI score ($\beta=-0.208;p=0.027$).</p> <p>Conclusion. The assessment of the characteristics of the P300 wave, its latency and amplitude gives a better insight into cognitive aging than the Montreal Cognitive Assessment, but for a more detailed understanding of cognitive state, complementary use of both instruments is necessary. To assess the connection between the cognitive state and the cognitive reserve, it is necessary to consider individual cognitive domains and the values of each particular domain important for the formation of cognitive reserve: Education, WorkingActivities and LeisureTime. Poorer sleep in elderly is associated with poorer executive functioning and longer periods of naps during the day are associated with longer P300 wave latencies.</p>
Accepted on Scientific Board on:	18.03.2020.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Zahvalnost

*Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj dragoj mentorki koja me je
bodрила kroz akademsko i stručno usavršavanje.*

*Zahvaljujem se svim ispitanicima koji su u doba pandemije SARS-
CoV-2 virusa hrabro odlučili da učestvuju u istraživanju i bez kojih bi
sve ovo bilo nemoguće. Bila je prava čast slušati njihova životna
iskustva i mudrost koju su stekli na svojim, često teškim, životnim
putevima.*

*Veliku zahvalnost dugujem svojoj porodici i prijateljima koji su mi
uvek bili podrška u teškim periodima kroz koje smo zajedno prolazili i
bez kojih ova disertacija ne bi ugledala svetlost dana.*

*Ovu disertaciju posvećujem mojim roditeljima koji su uvek verovali u
mene i koji su mi bili oslonac na svakom koraku u mom životu.*

Hvala!

Autor

SADRŽAJ

1. UVOD	15
1.1. NEUROKOGNITIVNE PROMENE TOKOM NORMALNOG STARENJA MOZGA	17
MAKROSKOPSKE PROMENE	17
HISTOLOŠKE PROMENE	20
BIOHEMIJSKE PROMENE	24
KOGNITIVNE FUNKCIJE TOKOM NORMALNOG STARENJA MOZGA	24
1.2. PRIMENA KOGNITIVNO EVOCIRANIH POTENCIJALA U ISTRAŽIVANJIMA KOGNITIVNOG STANJA OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	33
NEUROFIZIOLOŠKI GENERATORI P300 TALASA	36
KARAKTERISTIKE P300 TALASA.....	38
P300 TALAS TOKOM STARENJA.....	39
P300 U PROCENI KOGNITIVNOG STANJA	42
1.3. ZNAČAJ KOGNITIVNE REZERVE.....	43
PRINCIP REZERVE	43
POKAZATELJI KOGNITIVNE REZERVE.....	46
ISTRAŽIVANJA NA ANIMALNIM MODELIMA	48
1.4. SPAVANJE I STARENJE	51
TEORIJE SPAVANJA	51
NORMALNA ARHITEKTONIKA SPAVANJA.....	55
UTICAJ STARENJA NA SPAVANJE	58
ZNAČAJ SPAVANJA ZA KOGNITIVNO FUNKCIONISANJE	60
2. CILJEVI I HIPOTEZE	63
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	66
3.1. PILOT ISTRAŽIVANJE – Ispitivanje indeksa kognitivne rezerve	66
3.1.1. UVOD	66
3.1.2. MATERIJAL I METODE PILOT ISTRAŽIVANJA	69
3.1.3. REZULTATI PILOT ISTRAŽIVANJA	71
3.1.4. DISKUSIJA PILOT ISTRAŽIVANJA	86
3.1.5. ZAKLJUČCI PILOT ISTRAŽIVANJA	88
3.2. UVOD U METODOLOGIJU GLAVNOG ISTRAŽIVANJA	89

3.3. REGISTRACIJA KOGNITIVNIH EVOCIRANIH POTENCIJALA	91
3.4. MONTREALSKA PROCENA KOGNICIJE (MoCA TEST)	95
3.5. UPITNIK ZA PROCENU INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE (CR1q)	97
3.6. PITSBURŠKI INDEKS KVALITETA SPAVANJA (PSQI)	97
3.7. METODE STATISTIČKE OBRADJE PODATAKA.....	98
4. REZULTATI.....	100
4.1. OPIS STRUKTURE ISPITANIKA	100
4.2. PARAMETRI KOGNITIVNO-EVOCIRANIH POTENCIJALA.....	104
4.3. PROCENA KOGNICIJE NA OSNOVU MoCA TESTA.....	116
4.4. INDEKS KOGNITIVNE REZERVE	119
4.5. NAVIKE I KVALITET SPAVANJA ISPITANIKA	120
4.6. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE SA STAROŠĆU ISPITANIKA.....	123
4.7. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA POKAZATELJIMA KOGNITIVNE REZERVE	125
4.8. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA MoCA TESTOM.....	128
4.9. POVEZANOST KOGNITIVNOG STANJA SA POKAZATELJIMA KVALITETA SPAVANJA	130
4.10. MULTIPLE/VIŠESTRUKI REGRESIJSKE ANALIZE	136
5. DISKUSIJA.....	141
5.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....	142
5.2. KARAKTERISTIKE P300 TALASA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	143
5.3. POVEZANOST KEP-a SA ANTROPOMETRIJSKIM PARAMETRIMA	150
5.4. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA POVREDAMA MOZGA	151
5.4 POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA ŽIVOTNIM NAVIKAMA ISPITANIKA.....	153
5.5. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA	154
5.6. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA MONTREALSKOM PROCENOM KOGNICIJE	155
5.7. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE I STAROSTI ISPITANIKA.....	159
5.8. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE SA KOGNITIVNIM STANJEM ISPITANIKA (P300, MoCA)	161
5.9. POVEZANOST KOGNITIVNOG STANJA SA POKAZATELJIMA KVALITETA SPAVANJA	163
5.10. MULTIPLE/VIŠESTRUKI REGRESIJSKE ANALIZE	168
6. ZAKLJUČCI	171

ZAVRŠNA REČ	173
7. LITERATURA.....	175
8. PRILOZI	199
Prilog 1. Upitnik za procenu indeksa kognitivne rezerve (CRlq)	200
Prilog 2. Izračunavanje moći testova za planirano istraživanje	203
Prilog 3. Anketa o ličnim navikama i opštem zdravstvenom stanju	206
Prilog 4. Montrealska procena kognicije (MoCA test)	207
Prilog 5. Pitsburški indeks kvaliteta spavanja (PSQI)	208
Prilog 6. Dopunske tabele (Tabele I – IX).....	210

LISTA SKRAĆENICA

- A β - beta amiloid
- AB - Alchajmerova bolest
- APP - amilod prekursori protein
- BKP - blag kognitivni poremećaj
- BMI - indeks telesne mase (eng. *body mass index*)
- CBF - cerebralni protok krvi (eng. *cerebral blood flow*)
- CNS - centralni nervni sistem
- CRIq - Upitnik za procenu indeksa kognitivne rezerve (eng. *Cognitive Reserve Index questionnaire*)
- CT - kompjuterizovana tomografija (eng. *computerized tomography*)
- DNK - dezoksiribonukleinska kiselina
- EEG - elektroencefalografija
- EF - egzekutivne (izvršne) funkcije
- EP - evocirani potencijali
- fMRI - funkcionalna magnetna rezonancija (eng. *functional magnetic resonance imaging*)
- fNIRS - funkcionalna blisko-infracrvena spektroskopija (eng. *functional near-infrared spectroscopy*)
- GABA - gamaaminobuterna kiselina
- IN - inion – nazon rastojanje
- KEP - kognitivno-evocirani potencijali

KR	-	kognitivna rezerva
MoCA	-	Montrealska procena kognicije (eng. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MMSE-		mala skala procene mentalnog stanja (eng. <i>Mini Mental State Examination Test</i>)
MRI	-	magnetna rezonancija (eng. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NFK	-	neurofibrilarna klubad
NREM-		spavanje koje nije praćeno brzim pokretima očnih jabučica (eng. <i>non-rapid eye movement</i>)
NSM	-	normalno starenje mozga
OG	-	obim glave
OS	-	obogaćivanje sredine (eng. <i>environmental enrichment</i>)
PET	-	pozitrona emisiona tomografija (eng. <i>positron emission tomography</i>)
PFK	-	prefrontalni korteks
POKD-		postoperativna kognitivna disfunkcija
PSQI	-	Pitsburški indeks kvaliteta spavanja (eng. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)
REM	-	spavanje praćeno brzim pokretima očnih jabučica (eng. <i>rapid eye movement</i>)
STS	-	sporotalasno spavanje
WASO-		budnost nakon zaspivanja (eng. <i>wake after sleep onset</i>)

Uvod

1. UVOD

*„Nije najgore što sve prolazi, nego što mi ne možemo da se pomirimo sa tom
prostom i neizbežnom činjenicom.“*

Ivo Andrić

U drugoj polovini XX veka zahvaljujući napretku medicine, prevashodno usled razvoja antimikrobne terapije, vakcinacije, smanjenja smrtnosti od malignih i kardiovaskularnih bolesti i smanjenja smrtnosti odojčadi ali i usled poboljšanja životnih uslova, došlo je do značajnog produženja životnog veka. Smatra se da je za osobe rođene 2015. godine u većini evropskih zemalja očekivani životni vek već dostigao 80 godina (1) a procena Ujedinjenih Nacija iz 2019. godine je da će se na globalnom nivou prosečan životni vek povećati za još pet godina do 2050. godine (2). Produženje životnog veka istovremeno nameće dva značajna imperativa koja je potrebno razrešiti: sa jedne strane sve je veća prevalencija blagog kognitivnog poremećaja, demencija i ostalih neurodegenerativnih oboljenja, a sa druge se sve više postavljaju zahtevi o boljem kvalitetu života osoba starije životne dobi. Opadanje kognitivnih funkcija (lat. *cognitio* = spoznaja, saznanje) koje se fiziološki javlja usled starenja, kod nekih osoba je izraženije i prvo počinje da stvara subjektivne poteškoće, najčešće u vidu smetnji pamćenja koje se označava kao blag kognitivni poremećaj (BKP) (3). U ovom periodu osoba nema objektivnih smetnji u svakodnevnom funkcionisanju već se kognitivni poremećaj može utvrditi detaljnim neuropsihološkim testiranjem. Kod nekih osoba dalje progredira do demencije kada počinje da predstavlja veliki teret za porodicu i društvo. Procenjuje se da oko 7% globalne svetske populacije starije od 65 godina pati od neke vrste demencije a u razvijenim zemljama ovaj procenat ide i do 10% (4). Dužina preživljavanja kod osoba kod kojih se ustanovi demencija je u proseku oko 8,5 godina a one najčešće umiru od somatskih komplikacija (5).

Svetska Zdravstvena Organizacija je proglasila deceniju od 2020. do 2030. godine „Decenijom Zdravog Starenja“ (6), a „**zdravo starenje**“ je definisala kao **proces dostizanja i održavanja onakve funkcionalne sposobnosti koja obezbeđuje blagostanje u starijoj životnoj dobi**. Kognitivno stanje je od velikog značaja za zdravo starenje i ono određuje stepen nezavisnosti osobe u dnevnim aktivnostima, njen kvalitet života ali i dalji psiho-fizički razvoj osobe (7). Budući da dosadašnja naučna literatura još uvek nije postigla konsenzus oko definicije „zdravog kognitivnog starenja“ (8), fokus ovog istraživanja je bio na ispitivanju kognitivnog stanja kod osoba bez ustanovljenih patoloških kognitivnih poremećaja, odnosno, anamnestički kognitivno zdravih starijih osoba. Granicu između normalnog i patološkog starenja mozga je izuzetno teško napraviti budući da su mnoge neurokognitivne promene koje su prisutne kod demencija i kod BKP prisutne i kod „normalnog“ starenja samo u manjoj meri.

Sva dosadašnja istraživanja o plastičnosti mozga su pokazala da je mozak u morfološkom i funkcionalnom smislu dinamična struktura. Procesi dugoročne potencijacije i depresije, sinaptičke plastičnosti omogućavaju mozgu da se, uprkos patofiziološkim promenama koje su konstantno pojavljuju, neprekidno prilagođava stalno promenjivim uslovima sredine u kojoj se nalazi (9). Aktuelni zadatak na neuronaukama je da odgovore na pitanje koji su to protektivni faktori životnog iskustva na koje se može uticati i koji mogu da omoguće osobama starije životne dobi bolje kognitivno funkcionisanje. Velike studije su pokazale da nikad nije kasno i da osobe čak i u kasnijoj životnoj dobi mogu da poboljšaju kognitivno funkcionisanje ukoliko počnu da upražnjavaju kognitivne i društvene aktivnosti, fizičku aktivnost, pravilnu ishranu, malu-do-umerenu konzumaciju alkohola (10) i da pri tome izbegavaju emocionalni stres i uspešno kupiraju hipertenziju, dijabetes, depresiju i opstruktivnu-sleep apneu (11).

1.1. NEUROKOGNITIVNE PROMENE TOKOM NORMALNOG STARENJA MOZGA

„Svako želi da živi dugo, ali niko ne želi da bude star.“

Jonathan Swift

Od rođenja do smrti u mozgu se dešavaju značajne promene. Reduktivne promene moždanog parenhima koje se dešavaju tokom procesa starenja, kao i kognitivne promene koje ih prate, predstavljaju fiziološke procese koji su dobro dokumentovani u naučnoj literaturi. Pojam normalnog starenja mozga se sve češće spominje u naučnoj literaturi paralelno sa istraživanjima o Alchajmerovoj demenciji a odnosi se na promene koje se po pravilu javljaju u mozgu uz postepeno smanjenje kognitivnih i drugih sposobnosti a u odsustvu neurodegenerativnih oboljenja. Kada se posmatraju istraživanja o starenju mozga, razvoj savremenih imidžing studija (CT, MRI, fMRI, fNIRS, PET) je proizveo veliki broj studija koje su uglavnom bile dizajnirane kao studije preseka. Nešto objektivniji rezultati su dobijeni longitudinalnim studijama, ali je njihov broj (iz razumljivih razloga) nedovoljan.

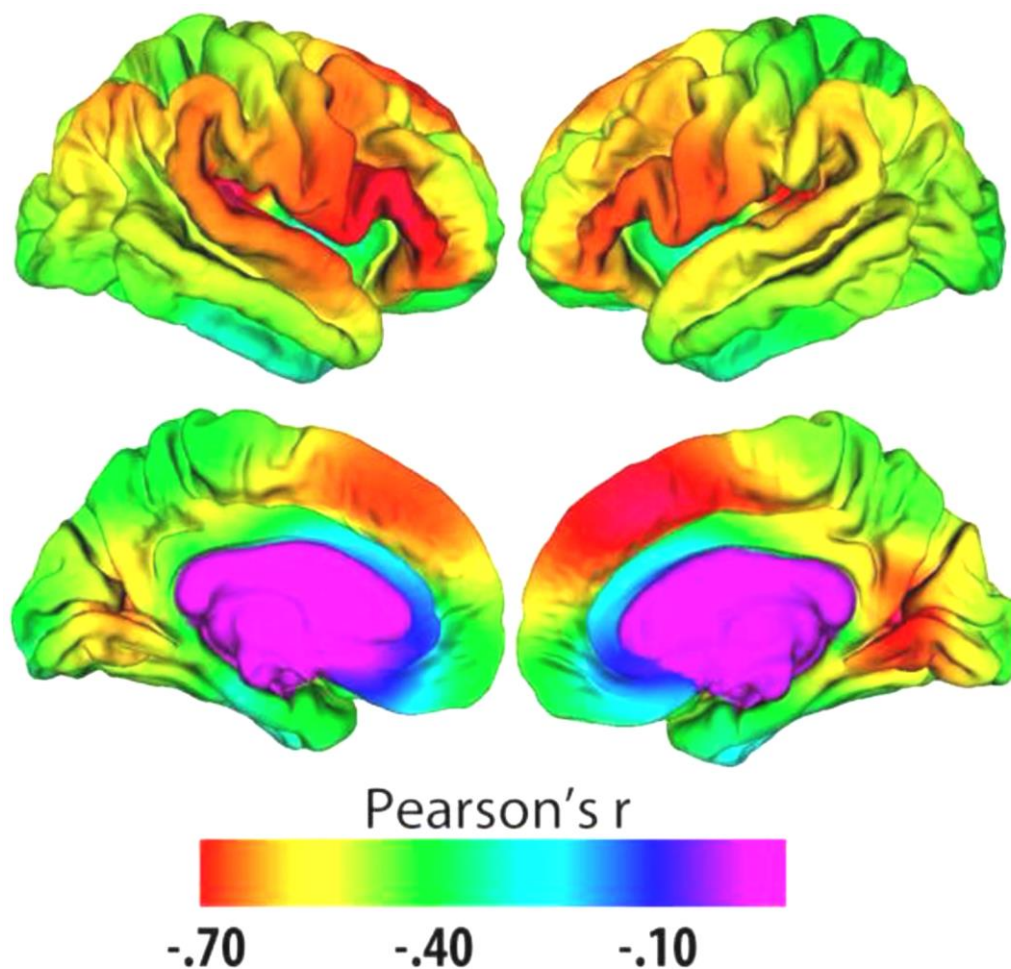
MAKROSKOPSKE PROMENE

Najuočljivije promene koje se dešavaju u mozgu koji stari su svakako **makroskopske promene**. Posle šeste decenije života dolazi do ubrzanijeg smanjenja zapremine i težine samog mozga, te do 80. godine života, mozak u proseku izgubi oko 15 procenata svoje mase (12). Velika Baltimorska longitudinalna studija o starenju je utvrdila da se u periodu posle šeste decenije života, u proseku izgubi oko 5,4 cm³ moždanog tkiva godišnje (2,4 cm³ sive i 3,1 cm³ bele mase godišnje) (13). Ovo je neizbežno praćeno sužavanjem moždanih girusa i proširenjem sulkusa, a posledično dolazi i do proširenja komorskog sistema (14). Mnogi pojedinačni delovi mozga atrofiraju,

kako siva, tako i bela masa, ali je na postmortem studijama pokazano da je najizraženiji stepen atrofije (kod ispitanika bez demencije) lociran u prefrontalnom korteksu (PFK), medijalnim temporalnim režnjevima (zajedno sa hipokampusom) kao i u prednjem cingularnom korteksu (15). Ustanovljeno je da su zone u kori mozga, koje u ontogenetskom smislu najkasnije dostižu zrelost (prefrontalni korteks), osetljivije i prve pokazuju znake atrofije, za razliku od onih delova koji najpre sazrevaju (16). Ovo je potvrđeno i u longitudinalnim studijama (17), tako da je stepen korelacije između starosti i debljine korteksa ukazao da je upravo PFK zajedno sa delovima temporalnog korteksa najpodložniji deterioraciji usled starosti (Ilustracija 1) (18). Iako je primena volumetrijskih imidžing metoda subkortikalnih struktura nešto manje pouzdana (19), ustanovljeno je linearno starosno-zavisno smanjenje struktura hipokampusa, nc.caudatusa, talamusa i nc.accumbensa (20), dok starosno uzrokovane promene u beloj masi mozga ne prate linearni trend. Naime, volumen bele mase se postepeno uvećava do 40. godine života (što govori u prilog daljoj mijelinizaciji i sazrevanju pojedinih moždanih funkcija i u odrasloj životnoj dobi), dostiže svoj vrhunac u 50. godini života a posle 60. godine se rapidno smanjuje (21). Najizraženiji gubitak bele mase je u frontalnom režnju i u velikim putevima bele mase, kao što je corpus callosum (22).

Tokom starenja, zbog bolesti malih i velikih arterijskih krvnih sudova dolazi i do smanjenog cerebralnog protoka krvi (eng. *cerebral blood flow*, CBF) (12). Još uvek nije razjašnjen mehanizam kako promene u CBF i u regulaciji CBF-a tačno utiču na kognitivne funkcije (23), ali klinička istraživanja dokazaju značajan doprinos cerebrovaskularnih bolesti u razvoju kognitivnog deficita i demencije (24). Kognitivni poremećaji mogu da se jave kao posledica samog moždanog udara ali i zbog prisustva faktora rizika koji deluju štetno na zid arterijskog krvnog suda: ateroskleroza, hipertenzija, dijabetes melitus, hiper- i dislipidemije, atrijska fibrilacija, gojaznost, pušenje i prekomerna konzumacija alkohola (24). Pretpostavlja se da cerebrovaskularna disfunkcija ima jednu od uloga u nastanku demencije i ona često prethodi nastanku kognitivnog deficita (25). Budući da su rezerve energije u mozgu vrlo limitirane, neophodno je kontinuirano i optimalno snabdevanje glukozom, kiseonikom i ostalim materijama. Neurovaskularno uparivanje (eng. *neurovascular coupling*) se odnosi na blisku prostornu i vremensku povezanost neuronske aktivnosti i regionalnog protoka krvi. Pretpostavlja se da je adekvatan porast

u regionalnom CBF neophodan za optimalan rad neke kognitivne funkcije i da promene u regulaciji CBF utiču na kognitivne funkcije čak i u odsustvu cerebrovaskularnih bolesti (23).



Ilustracija 1. Stepen korelacije između debljine pojedinih delova korteksa i starosti ispitanika tokom normalnog starenja mozga. U mnogim delovima on prelazi -0,40 a u PFK i delovima temporalnog korteksa dostiže i -0,70 (preuzeto od Fjel i sar, 2014, (18)).

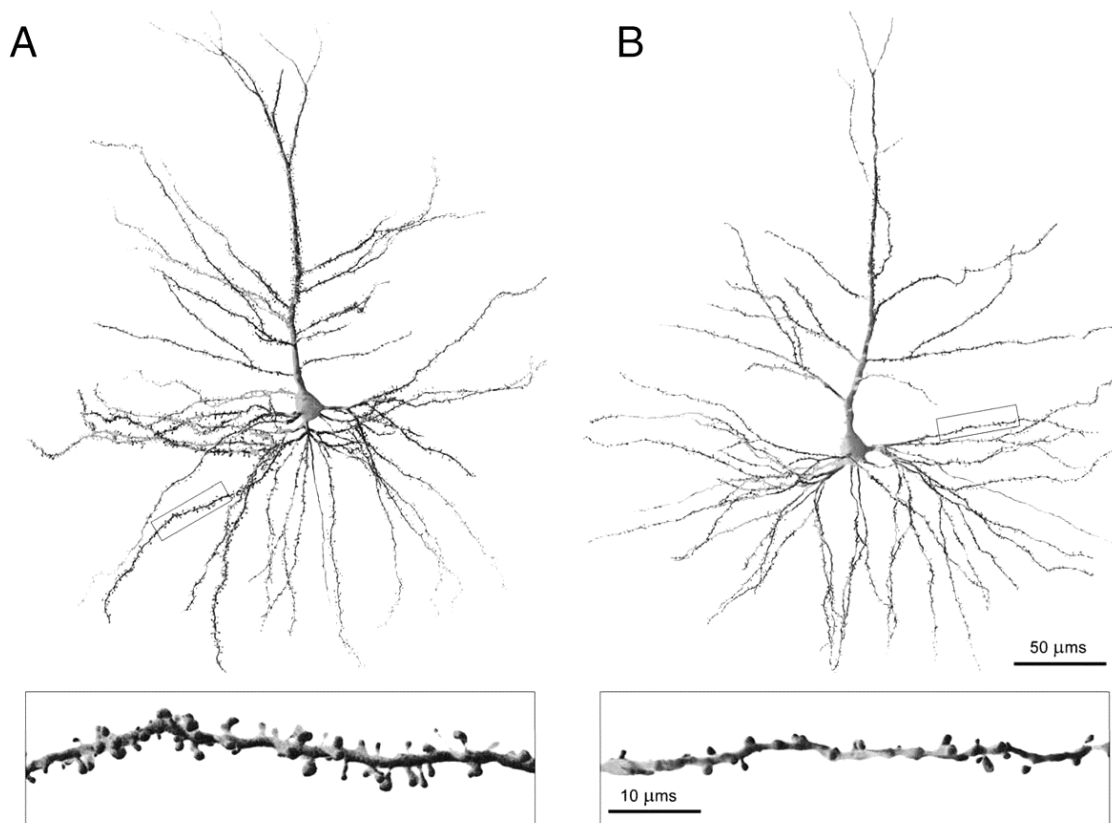
Često se kao uzgredan nalaz na imidžingu mozga ustanove brojni mali infarkti koje je osoba najčešće prebolela „na nogama“. Ovakvi vaskularni događaji kao i klinički manifestni moždani udari predstavljaju predvorje druge po učestalosti demencije – vaskularne demencije. Smatra se da čak trećina osoba posle akutnog ishemijskog

moždanog udara razvija demenciju sa srednjim trajanjem preživljavanja oko četiri godine (5). Poslednjih godina se bolest malih cerebralnih krvnih sudova posmatra kao važan etiološki faktor za kognitivne poremećaje. Bolest malih krvnih sudova mozga se karakteriše arteriosklerozom, mikroishemijama, lakunarnim infarktima i difuznim promenama bele moždane mase koje podrazumevaju gubitak mijelina i poremećaje aksona (tzv. leukoarajoza u radiološkoj terminologiji). Posledično dolazi i do smanjenja broja neurona i sinapsi što dovodi do kognitivnog opadanja (26).

HISTOLOŠKE PROMENE

Posmatrajući **histološke promene**, dugo je preovladavalo stanovište da mozak gubi svoju masu prevashodno zbog gubitka neurona (prema nekim starijim radovima do 85. godine se izgubi i do 50% neurona u hipokampusu (27)). Zaključeno je da se tokom normalnog starenja mozga (NSM) gubitak neurona dešava predilekciono u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i hipokampusu i to ne više od 10%, dok se kod Alchajmerove bolesti ovaj proces dešava u mnogo većoj meri u hipokampusu i entorinalnoj kori (28). Pokazano je da mozak atrofira najviše usled gubitka dendrita ili njihovog skraćivanja, a posledično dolazi i do smanjenja u gustini sinapsi (9). Prema modelu Terry i Katzmana, svaka kognitivno uredna osoba koja bi poživila do svoje 130. godine bi imala gustinu sinapsi koja je analogna nekome ko je oboleo od Alchajmerove bolesti (29). Gubitak sinapsi je ključan strukturalni pokazatelj starenja u CNS-u (30). Smatra se da klinički manifestna demencija nastupa kada se izgubi 40% neokortikalnih sinapsi ako se poredi sa kognitivno normalnom odraslom osobom (31). U istraživanjima na primatima je pokazano da u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu tokom NSM dolazi do smanjenja broja tzv. *tankih* dendritskih spina (bodlji) za 46% (32) koje imaju najveću plastičnost a njihov gubitak je povezan sa opadanjem kognitivne fleksibilnosti, radne memorije i egzekutivnih funkcija (ilustracija 2). Za razliku od ovih, tzv. *pečurkaste* spine na dendritima su relativno otporne i postojeane a uključene su u stabilnija neuronska kola koja se povezuju sa kristalizovanim kognitivnim sposobnostima. Gubitak sinapsi je povezan sa smanjenjem neurološkog funkcionisanja ali je još 1987. godine utvrđeno da

se paralelno sa gubitkom dendrita i sinapsi u mozgu javljaju kompenzatorni mehanizmi rasta novih dendrita (33), tako da iako gubi neurone, hipokampus održava gustinu sinapsi što je takođe posledica kompenzatorne reakcije na gubitak neurona i pokazatelj velike hipokampalne plastičnosti (34).



Ilustracija 2. Redukcija dendritskih spina na neuronu iz prefrontalnog korteksa tokom normalnog starenja mozga mladog (A) i starog (B) primata (preuzeto od Morrison i Baxter, 2012, (32)). Primećuje se da je gustina dendritskih spina značajno manja (uokvireni segment).

Lipofuscin predstavlja žuto-mrki nerastvorljivi intralizozomalni pigment koji se pojačano akumulira u neuronima starijih osoba a posledica je oksidacije/polimerizacije proteinskih i lipidnih rezidua. Iako je dugo vremena smatrano da ne nanosi nikakvu štetu ćelijama, lipofuscin može da ometa intracelularne procese autofagije i reparacije ćelije i njenih organela, a putem vezivanja za prelazne metale (gvožđe i bakar) utiče na lizosome

i celu ćeliju da budu podložniji oksidativnom stresu (35). Utvrđeno je da se nivo oksidativnog stresa povećava sa starenjem, kao i da je CNS posebno osetljiv na ovo povećanje a da je osnovno mesto na kojem on ispoljava svoje štetne efekte ćelijska membrana, pogotovo ako se u njoj nalaze velike količine sfingomijelina (36). U moždanim ćelijama starijih osoba se nalaze i tzv. Hirano telašca - eozinofilne inkluzije štapičaste strukture veličine oko 30x8 μm (14). Sastavljena su od citoskeletnih proteina (tropomiozin, α -aktinin i vinkulin) i njihov broj se povećava tokom normalnog starenja mozga a pogotovo su zastupljena u Alchajmerovoj bolesti (AB). Još jedna promena udružena sa starenjem mozga koja se javlja prevashodno u neuronima hipokampusa je granulovakuolarna degeneracija. Prisutna je u normalnom starenju mozga ali se smatra i histopatološkom odlikom AB. Karakterišu je intracitoplazmatske vakuole u kojima se nalaze granule u većini neurona hipokampusa (37). Iako se ove vakuole i Hirano tela nalaze u većoj meri kod obolelih od AB nego kod normalnog starenja mozga, još uvek nije utvrđena uzročno-posledična veza sa nastankom demencije (37). Ćelijske promene koje se javljaju i kod normalnog starenja ali za koje je nepobitno utvrđeno da predstavljaju obeležje Alchajmerove bolesti su svakako neurofibrilarna klubad (čvorići) i amiloidni (senilni) plakovi. Neurofibrilarna klubad (NFK) su sastavljena od nerastvorljivih agregata hiperfosforilisanog *tau* proteina u vidu spiralnih nervnih filamenata u parovima koji izgleda da deluju destruktivno na normalan citoskelet (14) i time ometaju ćelijske funkcije a na kraju dovode i do smrti neurona. *Tau* proteini su normalno locirani u aksonima neurona i igraju važnu ulogu u održavanju stabilnosti mikrotubula u CNS-u. Sastavljeni su od šest rastvorljivih izomera i brojnih mesta za fosforilaciju. Hiperfosforilisani *tau* proteini se odvajaju od mikrotubula i nastaju nerastvorljivi agregati u vidu klubadi (38). U normalnom starenju, broj ovih čvorića u telu pogođenih neurona je relativno mali i ograničen na hipokampus, amigdale i entorinalni korteks (14). Kod AB dolazi do mnogo izraženijeg nakupljanja NFK prvo u entorinalnoj areji (koja predstavlja relej koji prima aferentacije iz različitih neokortikalnih područja i šalje ih u hipokampus na analizu), potom u hipokampusu a na kraju i u asocijativnim zonama neokorteksa (39). Neurofibrilarna klubad pokazuju bolju korelaciju sa kognitivnim propadanjem nego senilni plakovi (5). Starenjem se u neuropilu sive mase pojavljuju i tzv. neuropilne niti koje takođe predstavljaju jedan vid neurofibrilarne degeneracije (14) koja je tokom normalnog starenja

mozga lokalizovana samo u entorinalnoj kori, hipokampu i amigdalama dok je kod AB široko rasprostranjena u mozgu. Amiloidni (senilni) plakovi su veličine do 200 μm , nalaze se ekstracelularno u sivoj masi a sastoje se od nakupine β amiloida ($A\beta$) koji je okružen abnormalnim neuritima, glijalnim nastavcima i ostacima neurona (14). U mozgu se tokom normalnog starenja može pronaći mali broj plakova dok je kod Alchajmerove demencije njihov broj veoma povećan (14). Smatra se da količina beta amiloida u mozgu korelira sa kognitivnim padom (40). $A\beta$ nastaje od jednog transmembranskog proteina čija uloga još uvek nije konačno razjašnjena a uobičajeno je prisutan na ćelijskoj membrani pojedinih ćelija, tzv. amiloid prekursori protein (APP). Sukcesivnim cepanjem APP od strane beta i gama sekretaze, nastaju $A\beta$ peptidi koji se nakupljaju oko neurona u obliku amorfnih, a potom i amiloidnih plakova. Neurotoksični potencijal beta amiloida je rezultat njegovih biohemijskih osobina koje dovode do nastajanja nerastvorljivih oligomera i protofibrila (41). Ovo kasnije stvara fibrilarni $A\beta$ koji se nakuplja u senilne plakove. Pojačana sinteza i/ili smanjeno uklanjanje β amiloida aktivira neurotoksičnu kaskadu koja dovodi do promene u funkciji neurona i ćelijske smrti. Deplecija neurona i njihovih sinapsi prekida neuronske konekcije između različitih zona mozga što posle 10-20 godina pretkliničke faze bolesti dovodi na kraju i do kliničkih manifestacija Alchajmerove bolesti (5). Smatra se da prvi znaci intracerebralne amiloidoze (nakupljanja beta amiloida) nastaju u trećoj ili četvrtoj deceniji života, nešto u većoj meri u kasnijem srednjem dobu a u najvećoj meri u starijoj životnoj dobi (41). Zaključak dve longitudinalne kliničko-patološke studije na 467 preminulih ispitanika bez demencije je pokazao da su na autopsiji svi imali NFK, njih 82% amilodne plakove, 29% makroskopske infarkte a četvrtina mikroishemije, tako da je dokazano da su neuropatološki korelati AB i vaskularne demencije snažno povezani sa kognitivnim propadanjem i tokom NSM (42). Cerebralna amiloidna angiopatija označava stanje kada postoji ekstracelularno nakupljanje $A\beta$ u zidovima cerebralnih krvnih sudova. Zidovi pogođenih krvnih sudova zadebljavaju i podložniji su rupturi pa češće dolazi do intracerebralnih hemoragija. Obično je asimptomatska ali se osim hemoragijskog moždanog udara može prezentovati i kognitivnim poremećajima i AB (43). Međutim, promene na krvnim sudovima koje se dešavaju tokom starenja nisu samo ograničene na amiloidnu angiopatiju, već dolazi i do promena u sastavu vezivnog tkiva i glatkih mišića i do zadebljanja bazalne membrane (44) što utiče na adekvatno snabdevanje neurona i

glijalnih ćelija kiseonikom i hranljivim materijama a takođe je narušen i klirens nusproizvoda metabolizma iz CNSa.

BIOHEMIJSKE PROMENE

Starenje mozga je praćeno i brojnim **biohemijskim promenama** a među prvim je ustanovljeno da se količina ukupnih proteina u mozgu do 80. godine života smanjuje i do 30%, dok paralelno zbog glioze (umnožavanja glijalnih ćelija) dolazi do povećanja ukupne DNK u mozgu (12). Usled smanjene količine i efikasnosti enzimskih sistema dolazi i do promena u količini i međusobnom odnosu različitih neurotransmitera. Starenjem je najviše pogođena dopaminergička transmisija usled gubitka dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri i redukcije dopaminskih receptora (45). Optimalni nivoi dopamina u prefrontalnom korteksu su neophodni za one kognitivne funkcije koje su tu lokalizovane i koje su filogenetski najmlađe kao što su egzekutivne funkcije i radna memorija. Mnoge teorije o kognitivnom starenju opadanje kognitivnih sposobnosti pripisuju upravo deficitu dopaminergičke transmisije (46). Važan etiološki činilac kognitivnog opadanja je neuroinflamacija. Nakupljanje beta amiloida tokom normalnog starenja mozga (kao i kod obolelih od AB) dovodi do aktivacije mikroglijalnih ćelija, fagocitoze i do stvaranja lokalnog infamatornog odgovora što angažuje i druge ćelije imunološkog aparata. Ova reakcija je u početku svrsishodna i ima za cilj uklanjanje depozita A β ali je hronična aktivacija mikroglije povezana sa povećanim nagomilavanjem beta amiloida a verovatno i NFK (47). Neuroinflamacija se nalazi u osnovi i drugih neurodegenerativnih bolesti a smatra se da ona i prethodi pojačanom nakupljanju A β (48).

KOGNITIVNE FUNKCIJE TOKOM NORMALNOG STARENJA MOZGA

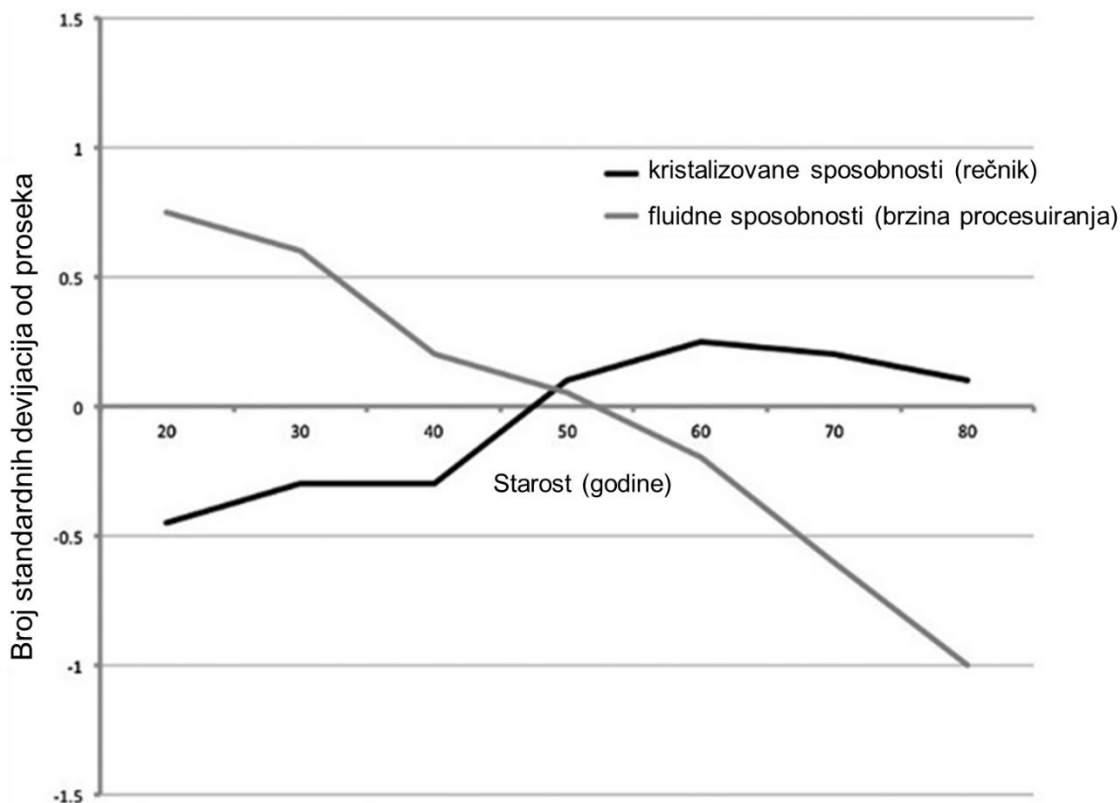
Morfofunkcionalne promene tokom normalnog starenja mozga su praćene promenama u kognitivnim funkcijama. Kao što promene strukture i funkcije mozga nisu uniformne i identične kod svakog pojedinca, tako i kognitivne promene pokazuju veliku interindividualnu varijabilnost i varijabilnost u okviru samih domena. Terminologija u

neuropsihologiji starenja koja se koristi da objasni kako proces starenja utiče na kognitivne sposobnosti preuzeta je od čuvenog *Raymonda Cattella* (49) i ona razlikuje dve velike grupe kognitivnih funkcija, odnosno sposobnosti:

- **kristalizovane kognitivne sposobnosti** – predstavljaju kumulativne veštine i znanja koji su rezultat prethodnog iskustva i dobro su uvežbane. Primeri bi bili nečiji rečnik, nivo opšteg znanja, vožnja bicikla. Ove sposobnosti ostaju stabilne tokom starenja ili se čak unapređuju po stopi od 0,02 do 0,003 standardne devijacije godišnje sve do sedme decenije života (50), tako da se javlja pravilo da starije osobe postižu bolje rezultate na testovima za procenu ovih sposobnosti (ilustracija 3). U kristalizovane sposobnosti spada nekoliko domena: orijentacija, dugotrajna memorija, vizuoperceptivne i vizuospacijalne sposobnosti i jezik.
- **fluidne kognitivne sposobnosti** – predstavljaju sposobnost sticanja uvida u neki novi problem (zadatak), njegovo rešavanje, kao i razumevanje, do tada manje poznatih, sadržaja. Predstavljaju urođenu sposobnost obrade i učenja novih informacija, rešavanja problema ili manipuliranja okruženjem (51). One su podložnije deterioraciji, pa tako na primer, brzina procesuiranja informacija dostiže svoj vrhunac u trećoj dekadi života, a potom skoro linearno opada tokom starenja, brzinom oko -0,02 standardne devijacije godišnje (ilustracija 3). U fluidne sposobnosti spada nekoliko domena: brzina procesuiranja, pažnja, radna memorija, verbalna fluentnost, vizuokonstruktivne i egzekutivne funkcije.

Zaključak dve longitudinalne studije sprovedene u Švedskoj je da deset godina pre uspostavljanja dijagnoze demencije dolazi do ubrzanog opadanja fluidnih sposobnosti (merenih kroz brzinu procesuiranja i memoriju), a pet godina pre postavljanja dijagnoze brzo propadanje i kristalizovanih sposobnosti (jezik, crtanje i očitavanje vremena na satu) (52). Opadanje sposobnosti u obe kategorije kognitivnih funkcija je takođe povezano sa smanjenom debljinom korteksa i većim prisustvom β amiloidnih plakova (53). Rezultati projekta „*Human Connectome*“ su pokazali da bolje postignuće na testovima fluidnih sposobnosti pozitivno korelira sa veličinom onih regiona mozga koji su zaduženi za

memoriju i pažnju, a takođe je uočeno da su kristalizovane sposobnosti povezane sa smanjenjem debljine korteksa (54).



Ilustracija 3. Promene u kristalizovanim (bogatstvo rečnika) i fluidnim kognitivnim sposobnostima (brzina procesuiranja informacija) tokom životnog doba. Prevedeno na srspski jezik prema: Murman, 2015, (30).

Kognitivne sposobnosti predstavljaju široku paletu pojedinačnih funkcija, ali mogu da se podele na pojedine specifične domene kao što su: brzina procesuiranja informacija, pažnja, memorija, izvršne (egzekutivne) funkcije, jezik i vizuo-perceptivne/spacijalne/konstruktivne sposobnosti.

Brzina procesuiranja informacija – odnosi se na brzinu kojom se izvode kognitivne aktivnosti, kao i na brzinu motornih odgovora. *Salthouse* (55) je predložio da se ova kognitivna dimenzija posmatra kao opšti resurs, odnosno da se deficiti u drugim kognitivnim domenima (poput radne ili dugoročne memorije) mogu jednim delom objasniti

generalnim usporavanjem procesuiranja informacija. Opšte je prihvaćeno da su starije osobe usporenije od mlađih i da se upravo usporavanje osnovnih kognitivnih procesa manifestuje prilikom izvršavanja kompleksnijih zadataka. U studiji *Finkela* i *Pedersena* je pokazano da se starosno-uzrokovano opadanje kognitivnih sposobnosti nešto umanjuje ako se statistički kontroliše efekat koji ima brzina procesuiranja informacija (56). Smatra se da ona određuje čak do 79% starosno uzrokovano varijabiliteta u opadanju kognitivnih sposobnosti (57). Iako neke studije ukazuju da pad počinje mnogo kasnije, u dobi oko 60 godina (58), počeci kognitivnog usporavanja su utvrđeni već u ranom odraslom dobu (51). Testovi koji se koriste za procenu ove kognitivne dimenzije su uglavnom vremenski determinisani. Smatra se da uzrok usporavanja procesuiranja informacija leži u različitim neurofiziološkim promenama ali da najznačajniji uzrok predstavlja propadanje bele mase mozga (59).

Pažnja – je sposobnost neke osobe da usmeri svoju mentalnu aktivnost na određeni stimulus, uz prolaznu supresiju procesuiranja drugih stimulusa. Predstavlja bazičnu kognitivnu sposobnost koja je usko povezana sa memorijom i egzekutivnim funkcijama ali je praktično neka vrsta pažnje neophodna za obavljanje i svih ostalih kognitivnih domena. Iz tog razloga, opadanje pažnje može da ima široke posledice na funkcionalnost neke osobe i njenu efikasnost u svakodnevnom životu (60). Jedan važan segment svakodnevnog funkcionisanja na kojem se primećuje deficit pažnje je svakako vožnja motornih vozila. Ona zahteva konstantno premeštanje pažnje, nadgledanje okoline i selekcije važnih stimulusa. U kognitivnoj psihologiji pažnja se predstavlja kao „filter“ između ogromne količine informacija koje pristižu putem čula i limitiranog kapaciteta za analizu pristiglih informacija, odnosno radne memorije (61). Preduslov za dobro funkcionisanje ovog kognitivnog domena je očuvan integritet ascendentnog retikularnog aktivacionog sistema, difuznih kortikalnih projekcija talamusa, prefrontalnog i parijetalnog korteksa kao i delova limbičkog sistema (cingularni girus, amigdale, hipotalamus) (62,63). U literaturi o normalnom starenju, pažnja se obično deli na tri aspekta: selektivna, podeljena i produžena pažnja (60). *Selektivna pažnja* se odnosi na sposobnost usmeravanja na jedan stimulus dok se ostali zanemaruju. Iako rezultati različitih studija nisu konzistentni i razlikuju se u ispitivanim paradigmatama, starije osobe su sporije u odgovaranju na ciljni stimulus tako da se deficit u ovom aspektu pažnje većim

delom može pripisati generalnom usporavanju procesuiranja informacija pre nego samom deficitu selektivne pažnje. *Podeljena pažnja* i premeštanje pažnje sa jednog objekta opažanja na drugi pokazuje opadanje tokom starenja, pogotovo ako je zadatak koji se izvršava kompleksniji. Testovi za procenu ovog domena se baziraju na procesuiranju dva ili više izvora informacija ili izvođenju dva ili više zadataka u isto vreme. Starije osobe pokazuju lošije rezultate na ovakvim testovima od mlađih osoba ali se deficit u ovom aspektu ne može u potpunosti pripisati generalnom usporavanju osobe već se radi o limitiranim resursima koji se smanjuju tokom starenja. *Produžena pažnja (koncentracija)* podrazumeva sposobnost dugotrajnog bavljenja nekim zadatkom. Testovi koncipirani za procenu ovog aspekta su bazirani na kontinuiranom posmatranju okruženja (auditivnog, vizuelnog) u potrazi za stimulusom koji se retko javlja. Kod starijih osoba je ovaj domen uglavnom očuvan te oni mogu da održavaju stabilnu koncentraciju na nekom zadatku tokom dužeg vremena (60). Pažnja se još u literaturi deli na nevoljnu ili pasivnu pažnju koja se aktivira kada se neki stimulus nametne sferi opažanja svojim karakteristikama i na voljnu ili aktivnu pažnju koja se aktivira svesnom željom (63). Pasivna je praćena aktivacijom tzv. posteriorne mreže pažnje (eng. *posterior attention network*, gornji parijetalni korteks, temporoparijetalni spoj, pulvinar i gornji kolikuli) a aktivna uključivanjem anteriornih centara (prednji cingularni i dorzolateralni prefrontalni korteks i bazalne ganglije) (61,64). U istraživanjima o neurofiziologiji starenja je pokazano da kod starijih osoba dolazi do dodatnog kompenzatornog angažovanja frontalnih regiona što se povezuje sa boljim postignućima na testovima pažnje i egzekutivnih funkcija (65).

Memorija – predstavlja proces kojim neka individua beleži prethodne događaje i iskustva (5) i to je kognitivna funkcija na kojoj se najranije primete promene tokom starenja. Međutim, pojedini aspekti memorije pokazuju veću a pojedini manju osetljivost na starenje. Memorija se može podeliti na dugotrajnu i kratkotrajnu (ponekad nazvanu još i radna memorija). Dugotrajna memorija je dalje podeljena na *eksplicitnu* ili deklarativnu [koja obuhvata pamćenje činjenica, opštih znanja o ljudima i pojmovima (semantička memorija) i pamćenje događaja (epizodička memorija)], i na *implicitnu* ili nedeklarativnu memoriju koja podrazumeva naučene veštine i automatske operacije kao što je npr. vožnja bicikla (tzv. proceduralna memorija). Za eksplicitnu memoriju je neophodan očuvan morfofunkcionalni integritet medijalnog temporalnog režnja,

medijalnog diencefalona i naročito prefrontalnog neokorteksa, dok su za implicitnu važne bazalne ganglije i mali mozak (5). Utvrđeno je da normalno starenje najviše pogađa epizodičku memoriju iako stariji često veruju da je njihovo sećanje na davne događaje relativno stabilno i očuvano (59). Zapravo se dešava da stare uspomene vremenom osiromašuju u detaljima i postaju više semantičke, odnosno ostaje sećanje samo na suštinu događaja bez vremenskog i prostornog konteksta samog događaja. Longitudinalne studije pokazuju da je semantička memorija nešto stabilnija sve do 55. godine života a kasnije opada manjim stepenom od epizodičke (66). Implicitna (proceduralna) memorija je relativno rezistentna u procesu normalnog starenja mozga (67).

Radna memorija (eng. *working memory*) predstavlja multidimenzionalni kognitivni konstrukt koji se smatra za glavnog „krivca“ zbog kojeg starije osobe pokazuju lošije rezultate na testovima rešavanja problema, donošenja odluka, dugoročne memorije i jezika. Ona se odnosi na sistem ograničenog kapaciteta da se aktivno manipuliše nekom informacijom koja se trenutno nalazi u fokusu pažnje (60). U bliskoj je vezi sa kratkotrajnom memorijom pa se u literaturi vrlo često ova dva pojma koriste kao sinonimi. Međutim, kratkotrajna memorija podrazumeva jednostavno održavanje neke informacije u svesti tokom kraćeg vremena, dok radna memorija podrazumeva osim ovoga i procesuiranje i osvežavanje informacije (8). Primer često upotrebljavanog neuropsihološkog testa za procenu kratkotrajne memorije je da se ponovi neki sedmocifreni broj, dok bi test za procenu radne memorije zahtevao od ispitanika npr. da ponovi cifre tog broja u nazad. U tom slučaju je osim držanja tog broja u fokusu pažnje neophodno i aktivno manipulirati tom informacijom. Smatra se da je ova kognitivna dimenzija jako vulnerabilna i da već posle 20-te godine života počinje linearno da opada (68). Čak su i kratke longitudinalne studije (u trajanju od 3 godine) kod osoba srednje i starije životne dobi ukazale na opadanje radne memorije (69). Smatra se da je dorzolateralni prefrontalni korteks zadužen za ovaj kognitivni aspekt, tako da je u levoj hemisferi zadužen za rešavanje verbalnih zadataka a u desnoj vizuospcijalnih (70). Radna memorija je usko povezana sa memorijom, pažnjom i izvršnim funkcijama.

Egzekutivne (izvršne) funkcije (EF) – predstavljaju kognitivne funkcije najvišeg reda a odnose se na kapacitet za formulisanje ciljeva, planiranje i efikasno izvršavanje planiranog. Važne su za nezavisno, kreativno i socijalno konstruktivno ponašanje (71). To su evolutivno najmlađe funkcije svesti a samim tim su i najpodložnije starosnoj deterioraciji. Smatra se da postoje tri osnovne egzekutivne funkcije (tzv. EF nižeg reda) (72,73):

- *kognitivna fleksibilnost* (ili premeštanje) – podrazumeva sposobnost brzog napuštanja irelevantnog načina razmišljanja i posledično aktivno angažovanje u relevantnom mišljenju, onom koje je svrsishodno za rešavanje aktuelnog zadatka;
- *kontrola inhibicija* – omogućava pojedincu da kontroliše svoju pažnju, ponašanje, mišljenje, emocije a potom da prevaziđe automatski (očekivani) obrazac koji je dominantan i da učini ono što je adekvatno i potrebno;
- *ažuriranje predstava u radnoj memoriji* – podrazumeva kontinuirano procenjivanje informacija koje pristižu u našu svest u odnosu na njihovu važnost za izvođenje aktuelnog zadatka kao i adekvatno osvežavanje informacija koje su već u radnoj memoriji. Na taj način se stare irelevantne informacije zamenjuju novim (74). Ovaj deo egzekutivnih funkcija je usko vezan sa terminom radne memorije o čemu je već bilo reči i u literaturi se ova dva pojma često izjednačavaju.

Na bazi ove tri osnovne EF su izvedene tzv. egzekutivne funkcije višeg reda: razumevanje, rešavanje problema i planiranje (72). Sve one su veoma važne za izvršavanje zadataka na koje osoba nailazi prvi put, odnosno onih koji se ne nalaze u prethodnom iskustvu i memoriji te osobe. EF zavise pre svega od funkcije prefrontalnog korteksa ali i mnogih recipročnih veza sa posteriornim kortikalnim regionima (60). Istraživanja pokazuju da kognitivna fleksibilnost, razumevanje i apstrakcija opadaju sa starenjem, posebno u dobi posle 70. godine života, a takođe dolazi i do slabije inhibicije automatskih procesa (75) tako da se formira osnova za mentalne perseveracije i rigidno mišljenje.

Jezik – zajedno sa govornom funkcijom predstavlja složen kognitivni domen koji uglavnom ostaje očuvan tokom normalnog starenja mozga (75). Strukture centralnog nervnog sistema koje su neophodne za funkciju jezika i govora su: Brokina, Vernikeova

zona i fascikulus arkuatus koji ih povezuje, angularni (čitanje i pisanje) i supramarginalni (fonološki aspekti jezika) girus, Eksnerov centar u donjem delu srednje frontalne vijuge (motorni aspekti pisanja), srednji deo suplementarne motorne aree (započinjanje i planiranje govornih aktivnosti) kao i subkortikalne strukture (talamus, bazalne ganglije, cerebelum i jedra kranijalnih živaca) (5). Istraživanja pokazuju da starenjem dolazi čak do uvećanja ličnog rečnika, pa starije osobe nekad ispoljavaju dobro strukturisane narative koji se od strane okoline ocenjuju zanimljivijim nego oni kod mlađih osoba (60). Imenovanje uobičajenih objekata, životinja takođe ostaje relativno stabilno sve do 70. godine života (76), a kategorijalna i fonemska fluentnost (sposobnost da se generiše što veći broj reči koje počinju na neko slovo tokom ograničenog vremena) opadaju sa godinama (77). Međutim, deficite u domenu jezika bi primarno trebalo pripisati nešto lošijoj funkciji analizatora za sluh kao i smanjenim resursima radne memorije a ne gubitku samih jezičkih kapaciteta (60).

Vizuo- perceptivne/spacijalne/konstruktivne funkcije – primarna vizuelna percepcija podrazumeva diskriminaciju pojedinih vizuelnih karakteristika kao što su oblici, boje, kontrast, osvetljenost i ona je zavisna od čulnog funkcionisanja a kao takva je uglavnom intaktna tokom godina (78). Vizuospacijalne funkcije se odnose na kognitivne sposobnosti koje omogućavaju da se neki oblik prepozna na osnovu vizuelne percepcije, da se utvrdi njegova pozicija, prostorne koordinate i veze sa drugim objektima (79). Ove funkcije takođe ostaju relativno sačuvane tokom godina (75). Međutim, vizuokonstruktivne sposobnosti koje zahtevaju povezivanje pojedinih delova da bi se napravila neka koherentna celina, a koje se zasnivaju na adekvatnoj koordinaciji i integraciji prethodno pomenutih perceptivnih i spacijalnih funkcija, opadaju tokom godina (80). Deficiti u ovom kognitivnom domenu su takođe zavisni od generalnog usporavanja procesuiranja informacija i slabljenja funkcije analizatora za vid, a postoje i autori koji smatraju da je slabije postignuće na neuropsihološkim testovima za procenu ovog domena zapravo uzrokovano poteškoćama u egzekutivnom funkcionisanju (81).

Opadanje u prethodno pomenutim kognitivnim sposobnostima je neizbežno tokom normalnog starenja ali pokazuje veliku varijabilnost. Neki pojedinci čak i u svojim 80-tim godinama imaju bolja postignuća na kognitivnim testovima od osoba mlađeg odraslog

doba. Velika razlika u kognitivnim postignućima između osoba je verovatno uzrokovana različitim faktorima koji na njih mogu da utiču: genetski, zdravstveno i mentalno stanje, štetne navike, okolina, fizička aktivnost ali i različito angažovanje kompenzatornih mehanizama (60). Osim interindividualne, postoji i varijabilnost između pojedinih kognitivnih domena te oni mogu biti zahvaćeni u različitoj meri.

1.2. PRIMENA KOGNITIVNO EVOCIRANIH POTENCIJALA U ISTRAŽIVANJIMA KOGNITIVNOG STANJA OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

„Pravo istraživanje uma počinje istraživanjem mozga.“

Eric Kandel

Elektroencefalografija (EEG) predstavlja prvu neinvazivnu metodu za direktno merenje moždane aktivnosti. Ovu tehniku je otkrio nemački psihijatar Hans Berger još početkom XX veka ali ju je izneo u javnost tek 1929. godine (82) posle čega EEG postaje zlatni standard u naučnim i kliničkim ispitivanjima. Uprkos ogromnom napretku savremenih neuroimidžing metoda, EEG tehnika ostaje nezamenljiva neurofiziološka metoda koja se i dalje koristi za izučavanje arhitektonike kognitivnih procesa zbog toga što ima mnogo bolju vremensku rezoluciju od imidžing metoda. Budući da je zasnovana na trenutnoj registraciji sume ekscitatornih i inhibitornih postsinaptičkih potencijala ogromnog broja piramidalnih ćelija neokorteksa, EEG sam po sebi ne daje mogućnost za izučavanje specifičnih neurokognitivnih procesa (83). Za razliku od toga, metoda kognitivnih evociranih potencijala koja je zasnovana na istoj EEG tehnici ali tokom koje se primenjuju različite eksperimentalne paradigme sa ciljem da se izazove specifično angažovanje viših struktura centralnog nervnog sistema, omogućava indirektnu procenu i njihovog funkcionalnog integriteta (84). Prvi kognitivno evociran potencijal je opisao Gray Walter 1964. godine kada je koristio tzv. metodu usrednjavanja EEG signala jer je već tada bilo poznato da je amplituda električnih odgovora u mozgu koji su izazvani senzornom stimulacijom daleko manja od amplitude intrinzičke EEG aktivnosti. Ovom metodom je uspeo da iz pozadinske EEG aktivnosti „izvuče“ prvi registrovani kognitivni potencijal koji ima negativnu varijaciju u EEG-u i koji se javlja prilikom očekivanja ciljnog stimulusa te je zbog toga nazvan „potencijal spremnosti“ ili CNV talas (eng. *contingent negative variation*, CNV) (85).

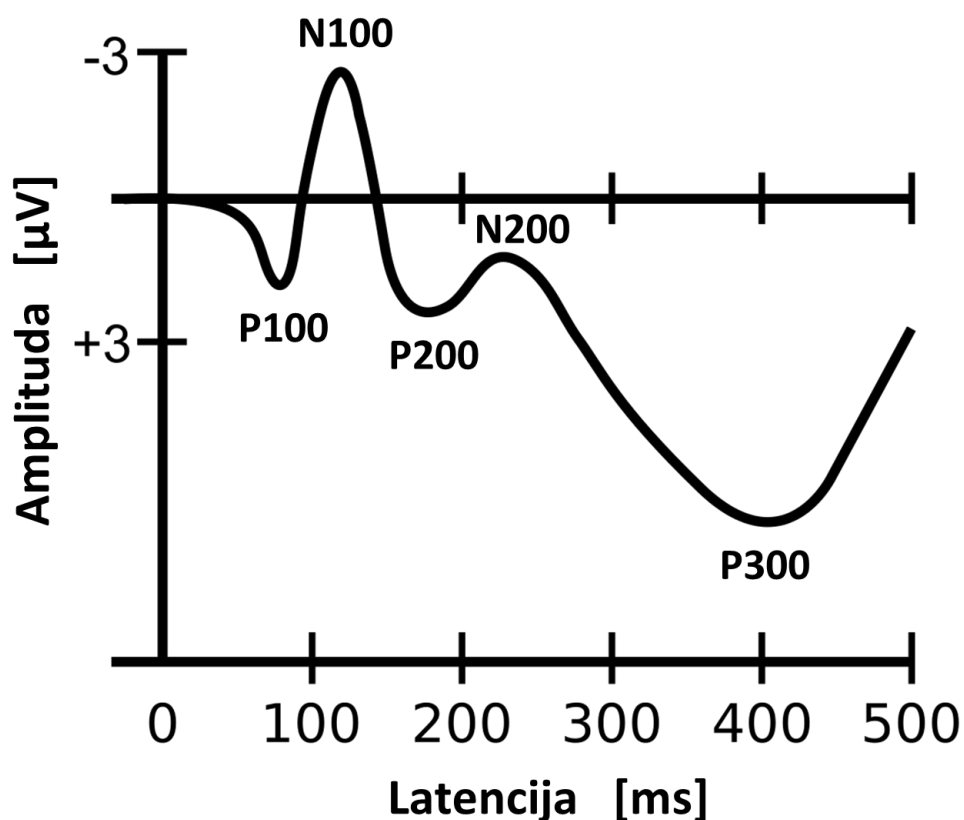
Evocirani, odnosno izazvani potencijali (EP) predstavljaju elektrofiziološke odgovore na različite stimulse te se na osnovu primenjenog modaliteta razlikuju vizuelni, auditivni, somatosenzorni, motorni i kognitivni evocirani potencijali (86). Pomoću registrujućih elektroda se nakon stimulacije specifičnih neurofizioloških struktura dobija grafički prikaz u vidu različitih talasa koji služe za procenu integriteta ispitivanih neurofizioloških struktura. Procenjuje se polaritet talasa, njegova latencija (izražena u milisekundama) i amplituda (izražena u mikrovoltima) kao i topografska distribucija talasa. EP su od velikog kliničkog i istraživačkog značaja u različitim granama medicine i psihologije a dele se na egzogene (izazvane spoljašnjim stimulusima) i na endogene koji nisu zavisni od samog stimulusa već od događaja, te su u anglosaksonskoj literaturi nazvani „potencijali povezani sa događajem“ (eng. *event related potentials*, ERP) (87).

Egzogeni evocirani potencijali zavise od karakteristika i modaliteta samog stimulusa, nezavisni su od stanja svesti i kognitivnih funkcija, a služe za procenu morfofunkcionalnog integriteta onih struktura koje su uključene u elementarnu (primarnu) obradu stimulusa, te omogućuju uvid u stanje senzornih puteva od perifernog nervnog sistema ushodno sve do primarnih zona u kori mozga (88). Svaki modalitet EP-a ima karakterističnu formaciju, a na osnovu vremena javljanja pojedinih talasa nakon akustičke stimulacije razlikuju se potencijali (89):

- kratkih latencija (do 10 ms) – tzv. potencijali moždanog stabla, služe za procenu integriteta kohleje, n.cochlearisa i akustičkih puteva moždanog stabla;
- srednjih latencija (latencije od 10-100 ms) – služe za procenu integriteta auditivnog analizatora od corpus geniculatum mediale pa sve do Heschlove vijuge;
- dugih latencija – latencije preko 100 ms – tzv. endogeni potencijali (ilustracija 4).

Za razliku od prethodno navedenih, endogeni evocirani potencijali, odnosno potencijali povezani sa događajem, ne zavise od modaliteta i karakteristika samog stimulusa već zavise od ispitanikovog stanja svesti i kognitivnog stanja te su nazvani kognitivno evocirani potencijali (KEP). Vremenski su povezani sa nekim događajem ili zadatkom te mogu da budu senzorne, motorne ili kognitivne prirode (90). Budući da se nakon nekog događaja generišu u asocijativnim zonama korteksa gde se vrši kognitivna evaluacija stimulusa, oni spadaju u potencijale dugih latencija i za njihovo pobuđivanje je

neophodna adekvatna saradnja ispitanika. KEP predstavljaju veliku familiju endogenih komponenti kao što su kontingentna negativna varijacija (CNV, eng. *contingent negative variation*), MMN (eng. *mismatch negativity*, odnosno N200a talas), N200b, P300, i potencijal spremnosti (BP, nem. *Bereitschaftspotential*) (91). Talas P300 je prvi opisao Sutton sa saradnicima 1965. godine u časopisu „*Science*“ kao značajnu promenu amplitude u osnovnoj EEG aktivnosti sa pozitivnim otklonom koja dostiže svoj vrhunac na oko 300 milisekundi što je pripisao reakciji ili stavu ispitanika na neki redak ili neočekivan događaj (92). Četiri godine nakon ovog otkrića, u istom časopisu je predstavljena „*oddball*“ paradigma kada ispitanik ima zadatak da detektuje redak ciljani signal i tokom koje je moguće pobuditi ovaj talas (93). Nakon toga ovaj talas počinje intenzivno da se koristi za neurofiziološku procenu kognitivnih procesa, pre svega pažnje, brzine procesuiranja informacija i radne memorije.



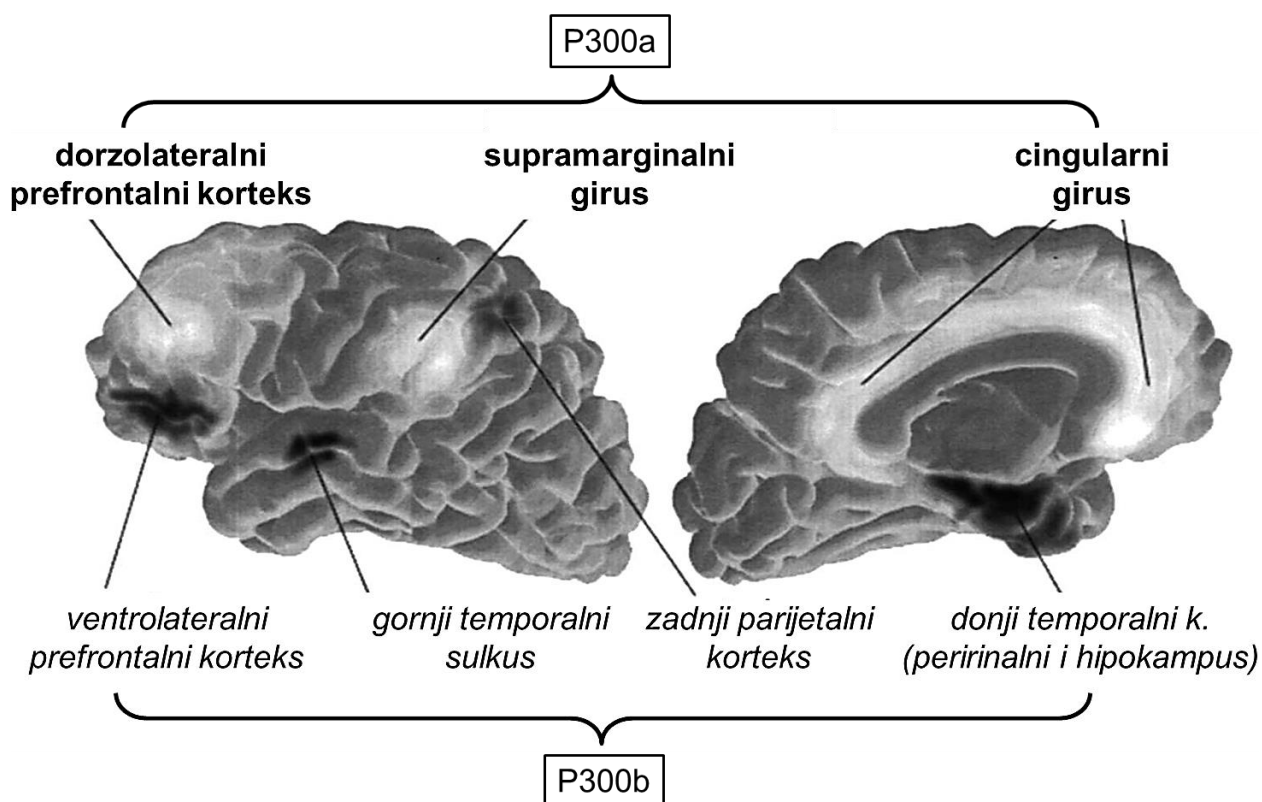
Ilustracija 4. Idealizovana kriva endogeno evociranih potencijala (adaptirano prema Wikipedia, (94)). Prema klasičnoj EEG tehnici, negativni polaritet je prikazan iznad osnovne linije.

NEUROFIZIOLOŠKI GENERATORI P300 TALASA

Iako je P300 talas otkriven pre više od 50 godina, neurofiziološki generatori ovog KEP-a još uvek nisu pouzdano utvrđeni. Međutim, izvesno je da je za generisanje KEP-a neophodna angažovanost većeg broja viših struktura CNS-a, što jednim delom zavisi i od eksperimentalne paradigme (95). Za sada je nesumnjivo potvrđena uključenost peririnalnog i ventrolateralnog prefrontalnog korteksa i donjih delova temporalnog režnja, ali i asocijativnih zona kore mozga (u predelu gornjeg temporalnog sulkusa i posteriornog parijetalnog korteksa) i hipokampusu (96).

U samom početku izučavanja fenomenologije P300 talasa, on je smatran integralnim pojmom što je 1975. godine opovrgnuto. Naime, *Squires* i saradnici su prvi identifikovali dve podkomponente P300 talasa: ranija komponenta - P300a (javlja se na oko 240 ms) koja je locirana više frontalno i kasnija komponenta - P300b koja ima maksimum amplitude iznad parijetalnih regiona i koja se javlja na oko 350 ms (97). Prva komponenta (nazvana još i P3a) nastaje nakon izlaganja neočekivanom stimulusu (distraktoru) koji nije vezan za sam zadatak, ne zahteva svesno angažovanje pažnje ispitanika već ukazuje na pasivno usmeravanje procesa pažnje na nov („*novelty*“) stimulus koji nije relevantan za zadatak. Druga komponenta (nazvana još i P3b talas) se javlja samo nakon ciljanog stimulusa koji se očekuje i na koji se aktivno usmerava pažnja. Obe podkomponente se javljaju nakon retkog, neočekivanog stimulusa, ali samo je P300b talas prisutan kada je taj stimulus ciljani („*target*“), odnosno važan za izvršenje zadatka u onoj paradigmi koja se koristi. Smatra se da se neurofiziološki generatori P300a talasa nalaze u frontoparijetocingularnom kompleksu (dorzolateralni PFK, cingularni i supramarginalni girus) koji je zadužen za orijentacionu reakciju a da se glavni generatori P300b talasa koji su zaduženi za kognitivnu kontekstualnu integraciju nalaze u onim delovima kore koji su zaduženi za kodiranje događaja (ventrolateralni PFK, donji temporalni i peririnalni), asocijativnoj kori (korteks oko gornjeg temporalnog sulkusa i zadnji parijetalni korteks) i hipokampusu (ilustracija 5) (96). Za kognitivnu neurofiziologiju je daleko značajniji P300b talas koji se i najčešće koristi u istraživačkim i kliničkim ispitivanjima u kojima se uglavnom i ne naznačava posebno, već kada se govori o talasu P300, skoro uvek se podrazumeva da se radi o talasu P300b. Za potrebe ove disertacije

će se koristiti termin P300 koji se zapravo i odnosi na P300b talas jer se javlja u okviru zadatka za detekciju ciljanog stimulusa.



Ilustracija 5. Kortikalni generatori P300a i P300b talasa (adaptirano prema: Halgren, Marinkovic i Chauvel, 1998 (96)).

Iako još uvek nije ustanovljen specifičan kognitivan proces koji uzrokuje P300 (98), gore navedeno ukazuje da je talas P300 pokazatelj neuralne aktivnosti povezane sa obradom specifičnih informacija o stimulusu i sa preraspodelom ograničenih resursa obrade tog stimulusa. Pretpostavlja se da sam P300 talas ukazuje ili na ažuriranje radne memorije (tzv. ažuriranje konteksta) ili na završne procese u obradi informacija (tzv. zatvaranje konteksta) (99). Prednost kognitivnih evociranih potencijala u odnosu na savremene dijagnostičke metode je njihova odlična vremenska rezolucija koja omogućuje neurofiziološku procenu kognitivnih procesa na nivou milisekundi (83). Zaključak pojedinih studija je da je u nekim slučajevima talas P300 čak senzitivniji u detekciji kognitivnog deficita nego psihometrijski testovi (100) i da je pouzdanost amplitude P300

iskazana kroz vremensku varijabilnost (eng. *test-retest reliability*) na nivou 0,8 što je komparabilno sa mnogim psihometrijskim testovima (101). Budući da P300 talas može pouzdano da se reprodukuje korišćenjem relativno prostih eksperimentalnih situacija sa dobrom konzistentnošću merenja koja je dokazana tokom ponovljenih interlaboratorijskih ispitivanja, on se dosta koristi kako u naučnim, tako i kliničkim istraživanjima koja je moguće međusobno upoređivati (102). Danas se ova metoda koristi u istraživanjima kognitivnih funkcija, u neurološkim, psihijatrijskim istraživanjima ali i u kliničke svrhe (103), između ostalog, i u jedinicama intenzivne nege za procenu mogućeg oporavka iz kome (104).

KARAKTERISTIKE P300 TALASA

Dva osnovna parametra P300 talasa su njegova latencija i amplituda čije se vrednosti obavezno moraju sagledavati u okviru paradigme koja se koristi, pogotovo ako se namerava sprovođenje uporedne analize dobijenih rezultata sa rezultatima drugih studija. Smatra se da je latencija pokazatelj brzine klasifikacije stimulusa (105) i ona se produžava što je teže razlikovati ciljani od standardnog stimulusa (106). Najčešće se nalazi u vremenskom prozoru od 250-500 ms nakon stimulusa iako ovaj raspon varira u zavisnosti od paradigme koja se koristi, starosti, i drugih parametara (107). Predstavlja indirektni pokazatelj trajanja onih neuralnih procesa koji su uključeni u procesu diskriminacije stimulusa (99) i korelira sa brzinom kognitivnih procesa. Obzirom da latencije dobro koreliraju sa kognitivnim sposobnostima, ovaj parametar P300 talasa može da služi i u dijagnostici i praćenju kognitivnog stanja kod bolesnika sa različitim bolestima (108–110). Amplituda P300 talasa zavisi od nivoa pažnje koji se pridaje ciljanom stimulusu i smatra se merom obrade podataka u sistemu pažnje koji ima ograničen kapacitet. Zavisi od vrste eksperimentalne paradigme i verovatnoće javljanja ciljanog stimulusa, ali amplituda pre svega zavisi od individualnog kapaciteta za procesuiranje ciljanog stimulusa i smatra se da odražava nivo aktivacije onih elemenata u CNS-u koji se angažuju prilikom kategorizacije događaja i koji je zapravo kontrolisan zajedničkim radom dva osnovna kognitivna domena: pažnje i radne memorije (111). Ispitujući mogući uticaj tajminga prezentovanja stimulusa, *Nash* i *Fernandez* su ukazali

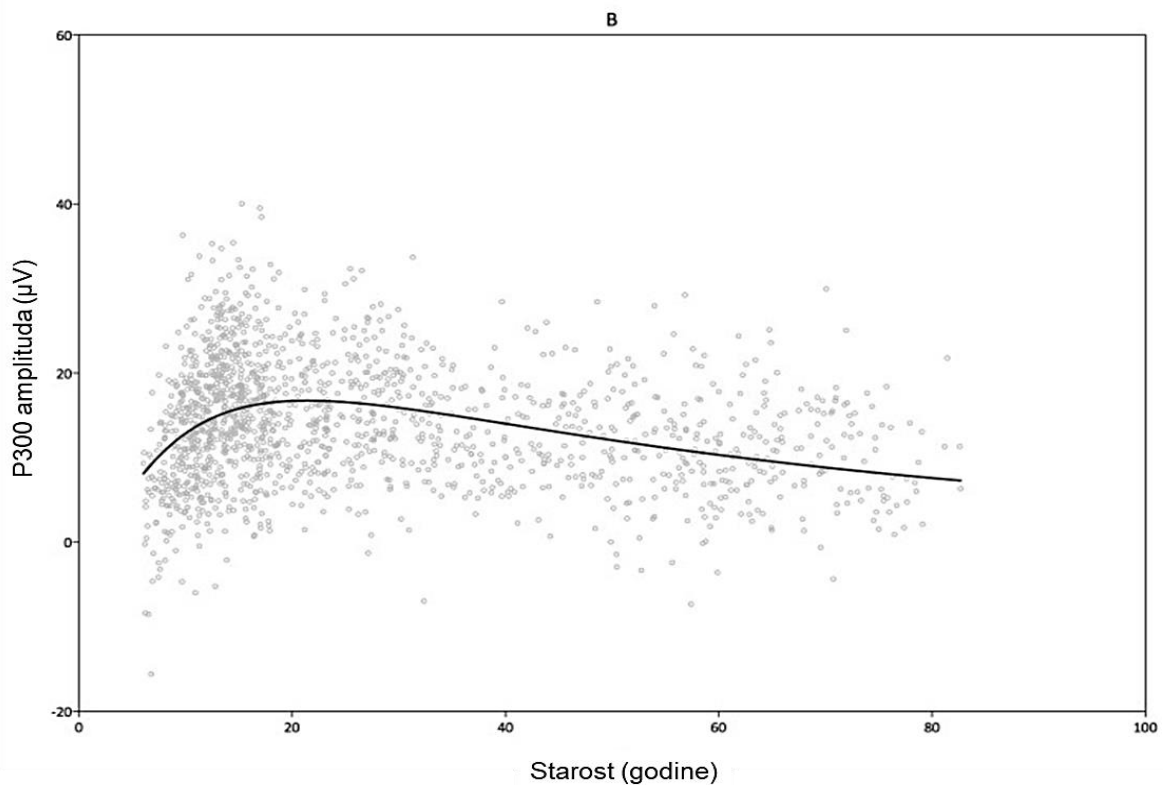
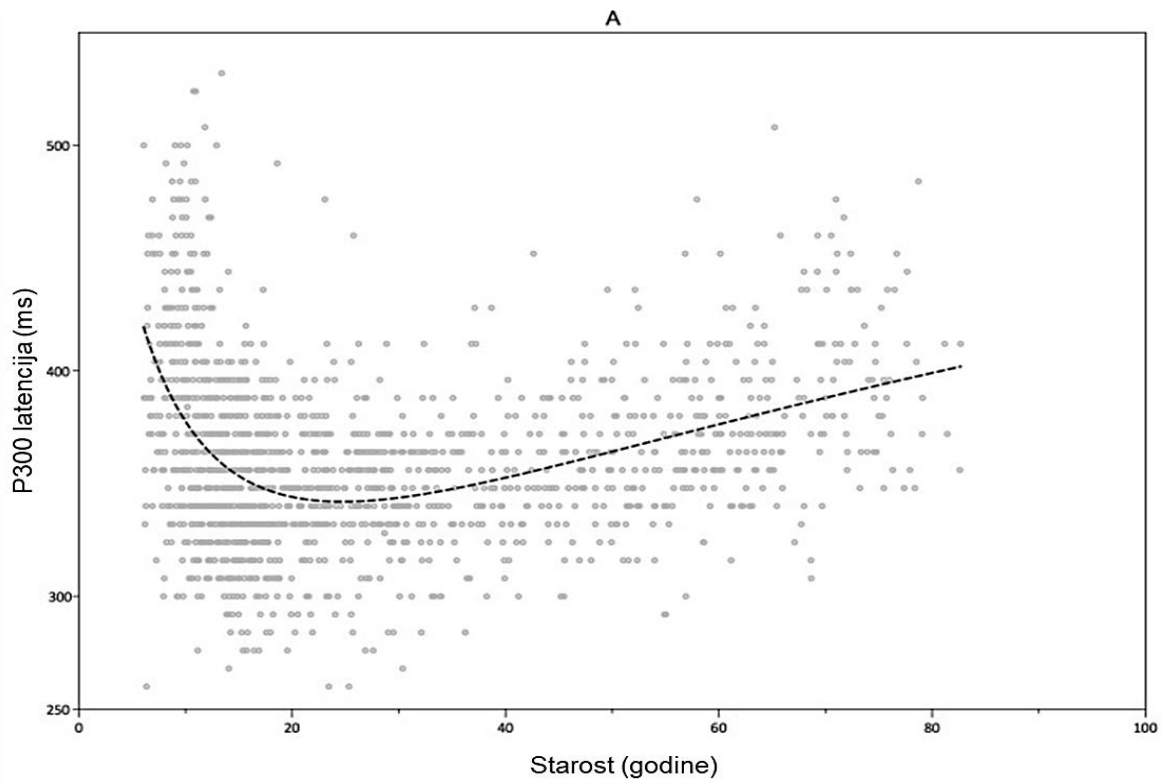
da amplituda P300 talasa može da služi kao pokazatelj distribucije resursa pažnje (112). Međutim, budući da postoji porast amplitude ako ispitanik uloži više napora i motivacije, svakako je opšte prihvaćen stav da se amplituda može koristiti kao merilo angažovanosti opštih kognitivnih resursa (83,98). Međutim, ona je uveliko zavisna od eksperimentalne paradigme kao i od verovatnoće javljanja ciljanog stimulusa. Pokazano je i da fizička aktivnost, bilo ona kratkoročna ili dugoročna, utiče na parametre P300, pogotovo na njegovu amplitudu (113).

Kada se razmatra pol kao varijabla od značaja pri registraciji KEP-a, podaci iz literature su često oprečni. Neke studije ukazuju da ne postoje značajne polne razlike niti u latenciji niti u amplitudi (114,115). Sa druge strane, velik broj studija govori u prilog postojanja statistički značajno većih amplituda P300 talasa kod odraslih žena u odnosu na muškarce dok latencije ne pokazuju statistički značajne razlike iako su nešto kraće kod žena (116,117). Novije studije potvrđuju da je ženski pol važna varijabla koja je povezana sa nešto većom amplitudom P300 talasa, dok je taj uticaj na latenciju minimalan te ne postoje ograničenja za upoređivanje dobijenih vrednosti latencije P300 talasa između polova (118). Neke studije koje su koristile vizuelne stimulse su uočile da mladi muškarci imaju u proseku kraće latencije od žena dok se tokom starenja nove latencije produžavaju u proseku 2,3 ms/godini dok je kod ženskog pola to produžavanje nešto manje izraženo i iznosi u proseku 1,6 ms/godini (119).

P300 TALAS TOKOM STARENJA

Starost predstavlja varijablu od posebne važnosti tako da se preporučuje da se norme formiraju nakon selekcije po nekoliko ispitanika iz svake dekade života jer se normalno latencija P300 talasa uvećava za oko 1,0-2,0 milisekundi godišnje (120,121). Međutim, tokom prvih godina života, u skladu sa sazrevanjem centralnog nervnog sistema, dolazi prvo do skraćivanja latencija kognitivnih evociranih potencijala, a kasnije, tokom normalnog starenja mozga, dolazi do fiziološkog produžavanja latencija KEP-a što predstavlja jedan od pokazatelja usporavanja senzornih, kognitivnih i motoričkih procesa u kasnijim periodima života (122). Na osnovu sistematske meta-analize holandskih

neuronaučnika, i velike studije preseka na zdravim ispitanicima uzrasta 6-87 godina (prosečne starosti $27,17 \pm 19,16$ godina) koji su bili izloženi klasičnoj auditivnoj *oddball* paradigmi ustanovljeno je da latencija i amplituda reflektuju različite aspekte sazrevanja mozga pri čemu latencija P300 talasa verovatno ukazuje na brzinu neuralnog procesuiranja ili na neuralnu efikasnost, dok amplituda može da ukazuje na neuralnu snagu ili na kognitivne resurse koji se uvećavaju sazrevanjem (98). Jedan od zaključaka pomenute studije je da se najveća amplituda postiže u 21-oj a najkraća latencija u 25-oj godini života, nakon čega dolazi do postepenog smanjivanja amplitude i produživanja latencije (ilustracija 6). I druge studije ukazuju na ove neurofiziološke pojave usled normalnog starenja mozga, dok su kod pacijenata sa AB, Parkinsonovom bolesti ili depresijom, one izraženije i koreliraju sa stepenom kognitivnog oštećenja (123).



Ilustracija 6. Dinamika parametara latencije (A) i amplitude (B) P300 talasa tokom života. Preuzeto i prevedeno na srpski jezik prema: van Dinteren i sar, 2014, (98).

P300 U PROCENI KOGNITIVNOG STANJA

Još pre više od 40 godina je ustanovljeno da, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, pacijenti sa klinički ustanovljenom demencijom u 80% slučajeva imaju u proseku latencije P300 talasa izvan +2 standardne devijacije u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika (124). I mnoge novije studije pokazuju da se kod pacijenata sa blagim kognitivnim poremećajem i demencijom latencija P300 talasa produžava a njegova amplituda smanjuje, kao i to da se te razlike u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike najbolje registruju ako se koristi relativno jednostavna auditivna *oddball* paradigma (125,126). Studije pouzdano ukazuju da se metoda P300 može koristiti kao pomoćno sredstvo u postavljanju same dijagnoze demencije i u proceni rane Alchajmerove bolesti (127). Meta-analiza relativno skorijeg datuma takođe ukazuje da je metoda P300 senzitivn indikator ranog kognitivnog opadanja kao i to da može da se koristi za rano identifikovanje početka BKP-a ili demencije (128). Analizom prospektivnih studija je ustanovljeno da one osobe kod kojih postoji smanjenje amplitude i porast latencije iznad parijetalnih regiona mozga imaju veći rizik za progresiju iz blagog kognitivnog poremećaja u Alchajmerovu bolest (129) pa se P300 potencijal može koristiti i u praćenju progresije bolesti. Kortikalne demencije pokazuju značajnije duže latencije u odnosu na subkortikalne (130), što se dovodi u vezu sa većim brojem kortikalnih generatora P300 talasa (131).

Takođe, postoje različite studije koje su ovu metodu uspešno koristile u praćenju efekata medikamentozne terapije na tok bolesti (132–134). U skladu sa time, prilikom kliničkih i naučnih istraživanja se mora imati u vidu eventualno korišćenje supstancija koje bi mogle da utiču na parametre P300, budući da su psihofarmakološke studije ukazale da različiti neurotransmiterski sistemi imaju diferentan uticaj na stvaranje i modulaciju talasa P300 pa tako noradrenergički agonisti povećavaju amplitudu, dopaminergički imaju bifazički efekat, dok agonisti GABA-e i acetilholina smanjuju amplitudu i produžavaju latenciju (99). Prema preporukama, ukoliko se KEP koriste za kliničku procenu, svaka laboratorija bi trebalo za svoje potrebe da definiše sopstvene normative vrednosti.

1.3. ZNAČAJ KOGNITIVNE REZERVE

„Pamćenje slabi ako ga ne vežbaš.“

Ciceron

Koncept kognitivne rezerve je nastao krajem osamdesetih godina prošlog veka, kada su istraživači (Katzman i saradnici - 1988.) na obdukcionom nalazu kod desetoro od ukupno 137 osoba pronašli patohistološke odlike karakteristične za uznapredovalu Alchajmerovu bolest, iako su te osobe za života, na osnovu objektivnih ispitivanja, smatrane kognitivno funkcionalnim osobama, bez znakova demencije (135). Utvrđeno je da je, u odnosu na dementne osobe, veliki mozak nedementnih osoba u proseku bio veće mase i da je posedovao veći broj neurona. Tako je Katzman postavio hipotezu da su te osobe posedovale izvesnu „rezervu“ koja im je omogućila da neuroni i neuronske mreže prevaziđu postojeći neuropatološki supstrat (neurofibrilarna klubad, amiloidni plakovi, atrofija) i obezbede efikasnije funkcionisanje mozga. Kasnije je u nizu studija kod osoba kod kojih je za života klinički verifikovan uredan kognitivni status, nakon smrti, pri obdukciji (25-67%) ustanovljeno postojanje ishemijskog oštećenja, traume mozga ili patohistološkog nalaza karakterističnog za demenciju (136–140).

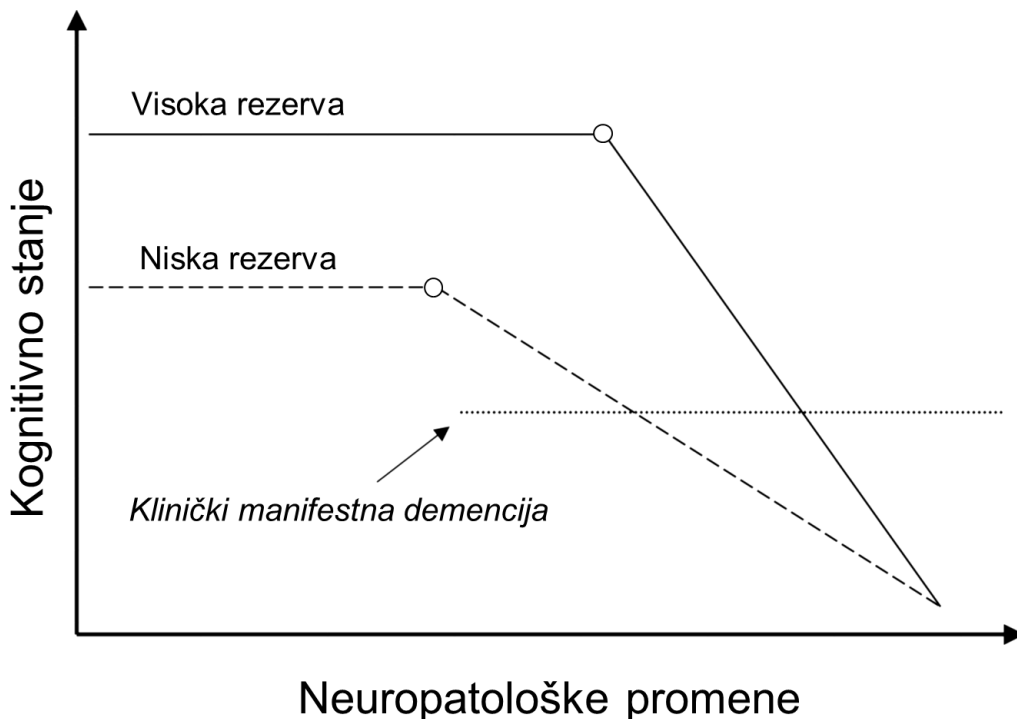
PRINCIP REZERVE

Yaakov Stern je 2002. godine ponudio teorijski koncept koji objašnjava ovu, individualno uslovljenu, diskrepanciju (141). Teorija o postojanju rezerve govori da izvesni morfo-funkcionalni aspekti mozga mogu da „puferizuju“ neuropatološke promene različitih etiologija. Po toj teoriji simptomi bolesti se ne ispoljavaju kod osoba koje imaju veću rezervu jer im ona omogućava da kompenzuju oštećenje i nastave da funkcionišu bez objektivnih poteškoća u svakodnevnom funkcionisanju. Ovaj teorijski koncept je Stern podelo na dva modela sa različitim morfo-funkcionalnom osnovom te rezerve. Model **moždane rezerve**, odnosno „pasivni“ model, po kojem anatomske karakteristike mozga,

njegova veličina, broj neurona i sinapsi čine svojevrsan neurobiološki kapacitet (tzv. kapacitet moždane rezerve) koji utiče na kliničko manifestovanje neuropatološkog supstrata: veći kapacitet mozga omogućava blaže ispoljavanje kliničkih manifestacija, čak i pri postojanju lezija moždanog parenhima većeg intenziteta (142). Smatra se da je za kliničku manifestaciju bolesti neophodno da se dostigne prag za njeno ispoljavanje a ukoliko osoba poseduje veći kapacitet moždane rezerve, taj prag će se dostići kasnije, odnosno posle ekstenzivnijih oštećenja moždanog parenhima. Istraživanja su pokazala da je obim glave (OG) jednostavan ali pouzdan način da se aproksimira intrakranijalni volumen a samim tim i volumen mozga i da ovaj parametar može da se koristi kao pokazatelj moždane rezerve (143), a istraživanje na 270 pacijenata sa AB je utvrdilo da su oni koji su imali veći OG imali i manja kognitivna oštećenja (144). Istraživanje na osobama starijim od 65 godina je pokazalo da su žene sa manjim OG imale 2,9 puta veću šansu da imaju AB a muškarci 2,3 puta (145). Mana ovog modela je što ne uzima u obzir kvalitativne razlike između različitih oštećenja mozga i ne uračunava individualne razlike u tome na koji način mozak izvršava kognitivne zadatke. Model **kognitivne rezerve**, tzv. „aktivni“ model govori da je za kompenzaciju gubitka moždanih funkcija od posebnog značajna efikasnost i fleksibilnost neuralnih mreža, nezavisno od njihovih bioloških karakteristika (146). Kognitivna rezerva (KR) se bazira ili na efikasnijem korišćenju postojećih neuralnih mreža ili na većoj sposobnosti da se u slučaju potrebe angažuju alternativne neuralne mreže (141). Njen efekat se najčešće prikazuje na modelu Alchajmerove bolesti iako su implikacije mnogo šire i primenjive na ostalim degenerativnim i drugim oboljenjima mozga. Pri tome, na povećani kapacitet premorbidne kognitivne rezerve i na kognitivno funkcionisanje bolesnika sa neurološkim oboljenjima i poremećajima povoljan uticaj imaju mnogi činioci, kao što su nivo obrazovanja, intelektualne sposobnosti, intelektualna zahtevnost zanimanja, nivo socijalizacije i širi dijapazon slobodnih aktivnosti (147–152).

Sterna su na ovakve pretpostavke navela prethodna sopstvena istraživanja u kojima je na oko 600 nedementnih ispitanika pokazao da su oni koji su imali manje od osam godina školovanja imali 2,2 puta veći rizik od nastajanja demencije. Takođe, oni koji su se bavili niskokvalifikovanim poslovima su bili pod 2,25 većim rizikom od nastanka demencije a ukoliko su ispitanici spadali u obe ove kategorije, bili su u 2,87 puta većem

riziku (153). Međutim, isti autor je ukazao da osobe koje su imale višu kognitivnu rezervu a koje su razvile demenciju, imaju mnogo brže opadanje kognitivnih sposobnosti od onih dementnih osoba koje su imale nižu KR (154), te je dao pretpostavku da oni sa izraženijom KR mogu da tolerišu veću količinu akumuliranog neuropatološkog supstrata pre nego što kognitivne funkcije budu zahvaćene u većoj meri (ilustracija 7) (155).



Ilustracija 7. Medijatorna uloga kognitivne rezerve prema nastanku Alchajmerove bolesti. Pod pretpostavkom da se tokom vremena neuropatološke promene uvećavaju istim intenzitetom, osoba sa visokom KR će prag za kliničko manifestovanje AB dostići kasnije kada se akumulira veća količina neuropatoloških promena, ali će stepen kognitivnog opadanja tada biti izraženiji (adaptirano prema: Stern, 2012, (155)).

Nakon uvođenja pojma kognitivne rezerve pojavio se veliki broj naučnih radova sa ovom tematikom koji su koristili ovaj termin u različitim kontekstima. Iz tog razloga je grupa neuronaučnika ispred Alchajmerove Asocijacije definisala kognitivnu rezervu kao „adaptabilnost (efikasnost, kapacitet, fleksibilnost) kognitivnih procesa koja pomaže da se objasni različita podložnost kognitivnih sposobnosti ili svakodnevnog funkcionisanja

prema starenju mozga, patologiji ili povredi“ (156) i time postavila okvire za korišćenje i implementaciju ovog koncepta u daljim istraživanjima.

POKAZATELJI KOGNITIVNE REZERVE

Kognitivna rezerva je zapravo teoretski konstrukt i nemoguće ju je direktno izmeriti. Umesto toga se koriste različiti pokazatelji (eng. *proxy*) koji opisuju životna iskustva: obrazovno i radno postignuće, angažovanje u slobodnim aktivnostima, socioekonomski status, inteligencija i rana životna iskustva (157). Obrazovanje se u literaturi najčešće pominje kao pokazatelj KR i većina radova ukazuje da je više obrazovno postignuće povezano sa nižim rizikom od blagog kognitivnog poremećaja i demencije (158,159), iako neke studije nisu utvrdile ovu zakonitost (160). Veća kompleksnost zanimanja i više radno postignuće je takođe protektivno za kognitivne sposobnosti (157) a kasniji odlazak u penziju povezan je sa smanjenim rizikom od demencije (161). Sve vrste aktivnosti u slobodno vreme (društvene, mentalne i fizičke), čak i u kasnijoj životnoj dobi štite od demencije i AB (162). Iskustva u detinjstvu i sposobnosti koje su tada pokazane/stečene utiču na kognitivno stanje u kasnijoj životnoj dobi, nezavisno od obrazovnog i radnog nivoa koji je postignut (157). Iako se ranije tvrdilo da je bjezičnost povezana sa odloženim opadanjem kognitivnih sposobnosti, ipak je utvrđeno da ona ne štiti od demencije i kognitivne deterioracije (163).

Za ispitivanje kognitivne rezerve se koriste i razne neurofiziološke metode: imidžing tehnike, elektroencefalografija, kognitivni evocirani potencijali, analiza cerebroskinalne tečnosti, cerebralnog protoka krvi, razni upitnici i druge. Neuroimidžing studije su potvrdile da u oba modela kognitivne rezerve postoji morfofunkcionalna osnova, koja se posebno odnosi na veće funkcionalno aktiviranje i povezivanje različitih struktura u centralnom nervnom sistemu. Veća KR je povezana sa boljom funkcionalnom povezanošću, odnosno grupisanjem i lokalnom efikasnošću u parijetalnim i okcipitalnim regionima (164), kao i sa efikasnijim procesuiranjem informacija u ljudskom mozgu. U osnovi povećanja kognitivne rezerve su neurofiziološki procesi neuroplastičnosti, tj. nastanak dugoročnih, sinergističkih, strukturalnih i funkcionalnih modifikacija u nervnom

sistemu (165). U strukturalne promene do kojih dolazi u mozgu spadaju neurogeneza, sinaptogeneza, stvaranje neurotrofina i faktora angiogeneze dok funkcionalne promene uključuju dugoročnu potencijaciju i dugoročnu depresiju. Strukturna i funkcionalna plastičnost mozga se ne mogu posmatrati kao odvojeni entiteti već oni sinergističkim efektom doprinose, manje ili više, adekvatnom odgovoru na zahteve okoline (166). Utvrđeno je da kapacitet KR može da se poveća primenom bihejvioralnih i multimodalnih intervencija, kao i promenom stila života. Na taj način se sledstveno unapređuje neurokognitivni status i smanjuje rizik od kognitivnog propadanja i demencije, čak i u poznijim periodima života. Multimodalne intervencije koje istovremeno kombinuju primenu nekoliko programa za unapređenje KR poboljšavaju kognitivne funkcije u većem stepenu nego primena pojedinačnih intervencija (10,167,168). Snimanja magnetnom rezonancijom uz neuropsihološka testiranja su kod 791 ispitanika pokazala da za očuvanje kognitivnih sposobnosti nije toliko značajna ukupna intrakranijalna zapremina, koliko nivo obrazovanja i profesionalno postignuće; da pojedinci sa većim nivoom kognitivne očuvanosti koriste slične neuralne mreže koje koriste mlade osobe; da kortikalna kompleksnost koja se uvećava tokom rasta i razvića svakog pojedinca značajno doprinosi kognitivnoj očuvanosti u starijoj životnoj dobi; da je niži socioekonomski status u detinjstvu povezan sa manjim hipokampom u starijoj životnoj dobi; i da nivo obrazovnog postignuća ima blagotvoran uticaj na kognitivne sposobnosti u starosti (169,170). Takođe, utvrđeno je da je kognitivna rezerva povezana sa nivoom obrazovanja praćena većom zapreminom sive mase, pogotovo u desnom donjem i srednjem temporalnom girusu i u desnom lateralnom okcipitalnom korteksu (171).

Funkcionalnim magnetno rezonantnim imidžingom je utvrđeno da se kortikalni reprezentanti kognitivne rezerve razlikuju kod bolesnika sa Alchajmerovom bolešću u odnosu na zdrave odrasle osobe (172). Tokom kognitivnih zadataka kod bolesnika sa AB aktivan je prednji cingularni korteks u levoj hemisferi, a kod zdravih ispitanika pored ovog dela kore mozga i gornji frontalni girus i prekuneus u obe hemisfere (173,174). Mozak zadržava svojstvo plastičnosti čak i kod osoba sa blagim kognitivnim oštećenjem i pokazano je da vežbe za unapređenje memorije mogu da dovedu do značajnih neuralnih i kognitivnih poboljšanja (175). Ispitivanja su pokazala da mozak osoba sa višim nivoom

obrazovanja ima veću toleranciju na značajniju redukciju cerebralnog protoka krvi, posebno u parijetotemporalnom području (152).

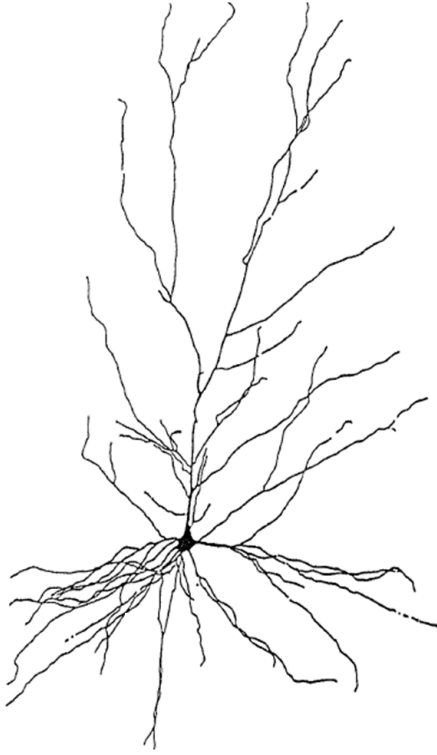
Elektrofiziološke studije kognitivne rezerve su nešto ređe sprovedene, pogotovo studije kognitivnih evociranih potencijala (KEP). Primenom zadatka za ispitivanje radne memorije, ispitanici sa višim nivoom kognitivne rezerve su ispoljili veću neuralnu efikasnost obrade stimulusa, tj. imali su manje izraženo produženje latencije i smanjenje amplitude P300 talasa (176). U drugom istraživanju su bolesnici sa blagim kognitivnim poremećajem tokom testiranja KEP imali više grešaka, duže izbornu reakciono vreme i nižu amplitudu P300 talasa u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, ali je kod bolesnika bolja kognitivna rezerva povećavala preciznost u izvođenju zadatka i skraćivala reakciono vreme (177). Isto tako, dokaz bolje neuralne kompenzacije kao posledice većeg nivoa KR je da KR modulira procese pažnje kod pacijenata sa BKP na drugačiji način nego kod zdravih ispitanika.

ISTRAŽIVANJA NA ANIMALNIM MODELIMA

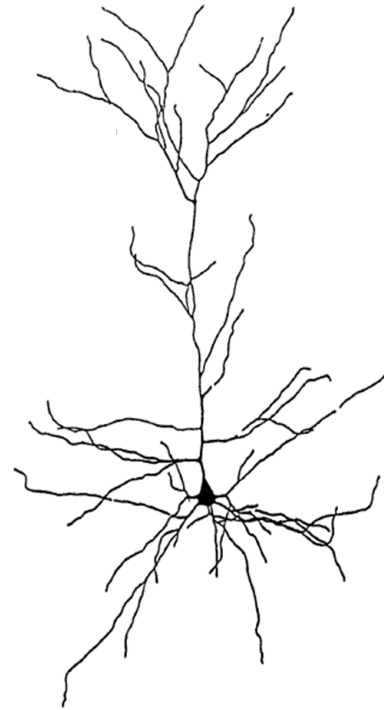
Istraživanja kognitivne i moždane rezerve na animalnim modelima se zasnivaju na izučavanju uticaja sredine obogaćene različitim sadržajima (motornim, senzornim, kognitivnim i socijalnim) na morfološke i funkcionalne karakteristike mozga. Naime, *Charles Darwin* je davne 1874. godine, postavio pretpostavku da domaći zečevi imaju manji mozak u odnosu na divlje zečeve jer im zarobljeničtvo ne dozvoljava da razviju svoje instinkte i ponašanje kao što je slučaj kod divljih zečeva (178). Kasnije, 1947. godine na Kongresu Američke Asocijacije Psihologa, na sesiji Fiziološke i komparativne psihologije *Donald Hebb*, neuronaučnik sa *McGill* Univerziteta je izložio svoja istraživanja na laboratorijskim pacovima. Pokazano je da su one jedinice koje je *Hebb* donosio u svoju kuću i držao ih kao kućne ljubimce imale bolje rezultate na kognitivnim testovima od onih koje su držane u laboratorijskim uslovima (179). Nakon ovog otkrića, početkom šezdesetih godina prošlog veka *Mark Rosenzweig*, psiholog sa kalifornijskog *Barkeley* Univerziteta uvodi novi termin u neuronauke, tzv. obogaćivanje sredine (OS) (eng. *environmental enrichment*) za koje je utvrdio da pozitivno utiče na biohemijske procese u

centralnom nervnom sistemu ali i na njegovu morfologiju, čime je uveo OS kao proverljivu bihevioralnu paradigmu za izučavanje uticaja iskustva na mozak (180). Obogaćivanje sredine predstavlja menjanje okruženja u kojem borave laboratorijske životinje i na taj način se obezbeđuju stimulaturniji uslovi za njihov život i razvoj. U odnosu na standardno okruženje, OS obično podrazumeva postojanje većeg kaveza, veće socijalne grupe, točka za trčanje i igračke u kavezu, olfaktornih stimulusa, periodično menjanje mesta na kojem se ostavljaju hrana i voda, i druge modifikacije. Efekti ovakvog animalnog modela mogu da se porede sa uticajima koje imaju veći nivo obrazovanja i veći nivo fizičke i socijalne aktivnosti na kognitivnu i moždanu rezervu kod ljudi. Pokazano je da držanje laboratorijskih životinja u sredini obogaćenoj raznovrsnim stimulusima dovodi do značajnih prokognitivnih i neuroprotektivnih efekata (ilustracija 8) (181,182). U mladim odraslim miševima, OS poboljšava postignuća na mnogim kognitivnim bihevioralnim zadacima, uključujući i dugoročnu memoriju (183). Razlika u kognitivnim postignućima životinja držanih u standardnom i u obogaćenom okruženju postaje sa starošću sve očiglednija (184) što je u skladu sa pretpostavkom da vremenom OS sve više uvećava kognitivnu rezervu. Na animalnim modelima neurodegenerativnih bolesti, OS povećava neophodan nivo neuropatoloških promena da bi došlo od određenog deficita (185). Smanjenje neuropatoloških promena kao posledica OS je bilo praćeno i povećanjem kognitivnih sposobnosti (186). U istraživanjima Alchajmerove bolesti na miševima je pokazano da izloženost stimulaturnoj sredini (OS) u ranoj dobi, pre nego što dođe do nakupljanja amiloida, utiče na očuvanje prostorne memorije i smanjuje kasnije nakupljanje plaka što takođe ukazuje na protektivni uticaj OS u smislu povećanja kognitivne rezerve (187). Ovo istraživanje je ukazalo da izlaganje obogaćenoj sredini u kritičnim periodima razvića jedinke ima veći uticaj na uvećanje kognitivne i moždane rezerve nego što je to slučaj u kasnijim periodima života. OS takođe dovodi i do poboljšanja određenih psihijatrijskih simptoma. Depresivno ponašanje koje se javlja kao komorbiditet epilepsije nije više bilo prisutno u grupi pacova iz stimulusima obogaćene sredine (188).

OBOGAĆENO
OKRUŽENJE



STANDARDNO
OKRUŽENJE



*Ilustracija 8. Povećana arborizacija dendrita kod neurona životinje odrasle u OS.
Preuzeto i adaptirano prema: Kolb i sar, 1998, (182).*

1.4. SPAVANJE I STARENJE

„Ukoliko spavanje nema apsolutno vitalnu funkciju, to bi bila najveća greška koju je evolucija ikada napravila.“

Allan Rechtschaffen

Spavanje predstavlja periodično rekurentno i privremeno stanje smanjene budnosti, odnosno isključenosti osobe iz sveta oko nje, iz kojeg se osoba može probuditi spontano ili nakon primene draži, a koje se tokom dana ciklično smenjuje sa periodom budnosti. Ovo stanje svesti se reverzibilno ponavlja i predstavlja najilustrativniji primer cirkadijalnog (lat. *circa* = oko, otprilike; *dies* = dan) ritma. Tokom spavanja senzorna percepcija je umanjena, refleksna reaktivnost snižena, a brojne fiziološke funkcije doživljavaju promene.

Spavanje je ubikvitarna pojava u živom svetu a sa evolucione tačke gledišta prvi put se naznake spavanja javljaju već kod određenih dupljara (189), organizama koji imaju prost, difuzan nervni sistem. Budući da naznake spavanja postoje i kod životinjskih vrsta bez centralizovanog nervnog sistema, odnosno mozga, i da se na spavanje može uticati i signalima koji nisu nervnog porekla, očigledno je da spavanje ima važnu ulogu kako za funkcionisanje samog nervnog sistema, tako i ostalih telesnih sistema (190). Poznato je da već i kratkotrajno uskraćivanje spavanja ima negativno dejstvo na psihičko i telesno funkcionisanje dok dugotrajna deprivacija spavanja ima devastirajuće dejstvo po organizam.

TEORIJE SPAVANJA

Iako ljudi provedu trećinu svog celokupnog života u spavanju, tačni mehanizmi i uloge spavanja još uvek nisu kompletno razjašnjeni. Postoji više teorija koje, za sada, pokušavaju da daju odgovore na pitanja o tome koji je značaj spavanja, zašto se ono

javlja kao i to koji sve fiziološki procesi zavise od spavanja. Istorijski gledano, još od vremena starogrčkih filozofa, pokušavano je da se odgonetne ova enigma ali još uvek nije predložena jedna integralna teorija koja bi objasnila sve mehanizme i sve uloge spavanja. *Vaskularne teorije spavanja* su se razvile prvi put još u antičkom periodu, kada su filozofi smatrali da spavanje predstavlja privremenu okrepljujuću smrt a čuveni Aristotel je smatrao da je spavanje namenjeno održavanju živih bića (191). Alkmeon iz Krotona je otišao korak dalje i pretpostavio da do spavanja dolazi zbog prelaska krvi iz spoljašnjih delova tela u mozak izazivajući veliki pritisak u njemu, što je svojim istraživanjima kasnije tvrdio i veliki neuroanatom, profesor fiziologije i patologije, J.E. Purkinje (1787-1869). On je pokušao da objasni ovaj fenomen time da moždani putevi (corona radiata) bivaju pritisnuti usled edema neurona u bazalnim ganglijama čime se smanjuje nervna transmisija i time indukuje spavanje (192). Osim ove „kongestivne“ teorije, postojala su stanovišta da je „iščezavanje krvi iz mozga“, odnosno ishemija mozga glavni uzrok spavanja. Primećeno je da kompresija nad arterijama sa prednje strane vrata može da uspava osobu, te su ove arterije i nazvane karotidne (gr. *karos* = duboki san, stupor). U prilog ovome govorili su i eksperimenti Ž.E. Mossa tokom kojih su ispitanici stavljeni na specijalno konstruisan krevet sa uravnoteženim krajevima, poput vage. Čim bi ispitanik zaspao, stranica kreveta na kojoj je bila glava se podizala na gore zbog smanjene količine krvi u glavi. *Humoralne teorije spavanja* tvrde da nakupljanje određenih supstancija u krvi ili CNS-u (tzv. „otrovi spavanja“ ili hipnotoksini) dovode do indukcije spavanja. Navođeni su eksperimenti u kojima se vršila transfuzija krvi od psa kojem je bilo onemogućeno spavanje budnom psu koji je potom zaspivao. Međutim, izučavanje sijamskih blizanaca koji su imali razdvojen CNS-a a zajednički krvotok je opovrglo postojanje univerzalnog hipnotoksina jer se pokazalo da oni spavaju u različitim režimima (193). Ipak, švajcarski fiziolog Monnier je nakon električne stimulacije intralaminarnih jedara talamusa kunića i indukcije dubokih stadijuma spavanja, pokazao da se tada u cerebrospinalnoj tečnosti pojavljuje jedan oligopeptid sastavljen iz devet aminokiselina koji je potom nazvan peptid koji indukuje delta spavanje (eng. *delta sleep inducing peptid*, DSIP) (194). I istraživanja srpskog akademika i fiziologa, Veselinke Šušić-Rakić potvrdila su da supkutana primena delta peptida potencira spavanje i značajno povećava zastupljenost sporotalasnog spavanja (195). Pokazano je i da epifizni hormon melatonin

ima važnu ulogu u podešavanju biološkog časovnika u suprahijazmatskom jedru i da pokazuje tipičnu cirkadijalnu šemu lučenja koja ako se kompromituje može da dovede do nesanice. Pokazano je da se produkcija melatonina smanjuje tokom starenja (196) a da oralna supstitucija ovog hormona skraćuje latenciju uspavlivanja za 7,1 minuta i povećava ukupno vreme spavanja za 8,3 minuta (197). U okviru humoralnih teorija posebno se izdvaja adenzinska teorija spavanja koju je postulirao američki fiziolog i somnolog srpskog porekla, Miodrag Radulovački 1984. godine (198,199). Kao nuzproizvod metabolizma nervnog tkiva se tokom prolongirane budnosti nakuplja adenzin koji se vezuje za adenzinske receptore u prednje-donjim delovima mozga i time dovodi do inhibicije neurona uključenih u proces u budnosti (200). Metilksantini (u koje spada i kofein) deluju tako što blokiraju adenzinske receptore, te smanjuju osećaj zamora i deluju kao psihostimulansi. Danas se zna da mnogi neurotransmiteri, neuropeptidi i endogeni opiodi učestvuju u složenoj neurohemijskoj regulaciji ciklusa budnost-spavanje i ulažu se ogromni istraživački naponi kako bi se to do kraja razjasnilo (201). Ruski nobelovac i fiziolog, I.P.Pavlov je postavio tzv. *pasivnu teoriju spavanja* o rasprostiranju inhibicije u CNS-u koja smatra da spavanje predstavlja unutrašnju inhibiciju koja se prvo javlja u nekom delu korteksa a potom se rasprostire i širi po celoj kori mozga a na kraju zahvata i subkortikalne strukture i srednji mozak. *Adaptivna (imobilizaciona) teorija* funkciju spavanja vidi u nepokretnosti organizma u periodima kada je ona poželjna radi opstanka u životnoj sredini (na primer radi zaštite od predatora ili radi manje šanse za povređivanje tokom mraka) (202). Metabolička teorija (teorija o konzervaciji energije) uvažava činjenicu da se bazalni metabolizam smanjuje te vrši poređenje spavanja sa hibernacijom u životinjskom svetu koja služi popuni energetske rezervi i čuvanju energije (203), međutim, ova teorija ne objašnjava sam nagon za spavanjem. Nešto novijeg datuma, *restorativna teorija* je zasnovana na činjenici da je u životinjskom svetu telesna masa obrnuto srazmerna stopi metaboličke potrošnje, odnosno da male životinje imaju brži metabolizam što znači i veću metaboličku aktivnost mozga a što onda neminovno dovodi i do veće količine spavanja (204). Prema ovoj teoriji, spavanje je period tokom kojeg se nervno tkivo oslobađa metaboličkih nusproizvoda i oporavlja od subcelularnih oštećenja nastalih tokom dana. Od ranije je poznato da je tokom spavanja povećana sinteza proteina i deoba ćelija što takođe ukazuje da tada nastupa period obnavljanja

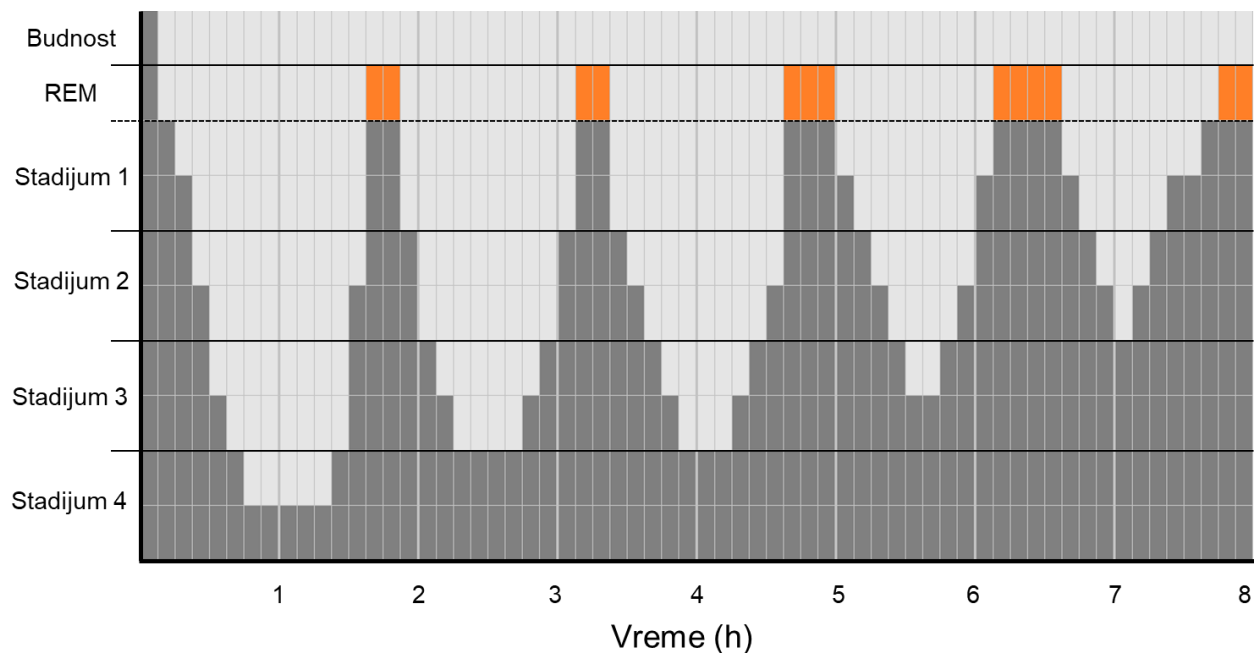
(205). U prilog ovoj teoriji govore i podaci da je tokom spavanja smanjen tonus skeletne muskulature kao i tonus nervnog sistema, da dolazi do usporavanja srčanog rada i frekvencije disanja. Pokazano je da je spavanje neophodno za adekvatno zarastanje rana a da je smanjena količina sporotalasnog spavanja povezana sa lošijim funkcionisanjem imunološkog sistema, odnosno da tokom ovog spavanja dolazi do pojačanog stvaranja antitela kao važnog segmenta humoralnog imuniteta (206). Takođe je dokazano da tokom sporotalasnog spavanja dolazi do lučenja hormona rasta koji stimuliše sintezu proteina, rast ćelija i reparaciju tkiva (207). Istraživanja novijeg datuma otkrivaju da tokom spavanja dolazi do ubrzanog klirensa toksina iz moždanog tkiva kroz glimfatični sistem, uključujući i beta amiloid, što takođe govori u prilog osnovanosti ove teorije (208). *Teorije plastičnosti* zasnivaju se na opažanjima da novorođenčad i deca imaju veću potrebu za spavanjem, te smatraju da se osnovna funkcija spavanja ogleda u održanju sinaptičke infrastrukture i neuralnoj reorganizaciji, odnosno plastičnosti mozga. Već jedan vek se smatra da spavanje poboljšava konsolidaciju memorije (209), odnosno da se informacije stečene tokom dana osvežavaju i ojačavaju tokom spavanja. Međutim, kasnije studije su pokazale da uticaj spavanja na pamćenje zavisi od materijala koji se uči. Pokazano je da REM faza spavanja bitno utiče na konsolidacija proceduralne memorije (210) a da se deklarativna memorija poboljšava u ne-REM fazi spavanja (211). Proces dugoročne potencijacije tokom REM faze ojačava sinaptičke korelate memorije (212), te se tokom spavanja ova konsolidovana memorija „deponuje“ u neokortikalnim regionima (213). Novija istraživanja koja su koristila funkcionalne imidžing metode su potvrdila da se tokom non-REM spavanja reaktiviraju one strukture hipokampusa koje su bile aktivne tokom učenja samog zadatka (214).

Nažalost, još uvek ne postoji integralni konsenzus kada je reč o funkcijama spavanja. Sve predložene teorije imaju neke od nedostataka: neobjašnjena pojava simptoma neispavanosti, nemogućnost objašnjenja mehanizma principom homeostaze, još uvek nerazjašnjena kompletna fiziološka korist od spavanja, nejasan mehanizam obnove organizma prilikom spavanja kod teorija koje tvrde da mu je to primarna funkcija, prevelik naglasak na REM spavanju iako većina vrsta provede više vremena u NREM nego u REM fazi, nemogućnost objašnjenja neophodne dužine spavanja, nerazjašnjen uzrok promena u spavanju tokom starenja i dr. (215).

NORMALNA ARHITEKTONIKA SPAVANJA

Spavanje predstavlja kompleksan neuro-psiho-fiziološki fenomen od esencijalnog značaja za opstanak svake jedinke. Ono predstavlja deo uobičajenog cirkadijalnog ritma čoveka gde se spavanje i budnost smenjuju u fazama tako da se spavanje kod zdrave odrasle osobe javlja jedanput tokom 24 časa (tzv. monofazično spavanje). Međutim, kod nekih osoba koje imaju naviku da dremaju preko dana, spavanje se javlja u dva navrata, tzv. bifazično spavanje, dok se, pak, kod odojčeta ono javlja i više puta tokom dana, tzv. polifazično spavanje (216). Faza noćnog spavanja je sačinjena od nekoliko ciklusa spavanja koji se nadovezuju jedni na druge i kojih ima obično 4-6 tokom jedne noći. Jedan ciklus spavanja traje oko 90 minuta a sastoji od dve različite vrste (faze) spavanja: sporotalasno spavanje, u anglosaksonskoj literaturi nazvano **non-REM spavanje** (NREM, eng. *non-rapid eye movement*) i paradoksalno spavanje koje se naziva još i **REM spavanje** (eng. *rapid eye movement* = brzi pokreti očnih jabučica). Ove dve vrste spavanja se međusobno drastično razlikuju, tako da ih pored budnosti, jedan deo fiziologa posmatra kao zasebna stanja svesti.

Zahvaljujući Hans Bergeru i otkriću elektroencefalografije (EEG) 1929. prvi put su uočeni distinktni elektrofiziološki korelati budnosti i spavanja (82), dok je *Loomis* sa saradnicima 1937. godine primetio da spavanje nije uniformno stanje svesti te je na osnovu elektroencefalografskih karakteristika uspeo da klasifikuje pet različitih stadijuma spavanja (od A do E) (217). Međutim, kasnije su *Aserinsky* i *Kleitman* opisali da se u određenim periodima pojavljuju brzi pokreti očnih jabučica kada je EEG zapis sličan budnom stanju a srčana i respiratorna frekvencija su povećane, te ako se osoba probudi u takvom stanju najčešće izjavljuje da je nešto sanjala (218). Ovu vrstu spavanja su izdvojili kao posebnu, nazivajući je REM spavanje (spavanje praćeno brzim pokretima očnih jabučica).



Ilustracija 9. Hipnogram sa normalnom arhitektonikom spavanja. Preuzeto i adaptirano iz knjige: Neuroscience, 2. izd. grupa urednika, 2001, (219).

Danas se kao „zlatni standard“ u kliničkom i istraživačkom izučavanju spavanja, koristi metoda polisomnografije koja je zasnovana na simultanom praćenju barem tri osnovna fiziološka parametra tokom spavanja (elektroencefalograma, elektrookulografa i elektromiografa) da bi se utvrdile osnovne faze i stadijumi spavanja i time dobio njihov grafički zapis, hipnogram (ilustracija 9). Kada se osoba nalazi u hipnagognom stanju svesti, odnosno kada je pospana, na EEG-u se registruje dominantno niskovoltirana alfa aktivnost nakon koje osoba ulazi u stadijume NREM spavanja, od prvog do četvrtog. Prvi stadijum non-REM spavanja (NREM1) predstavlja kratkotrajno i površno spavanje iz kojeg se osoba može lako probuditi. U ovom stadijumu polako iščezava alfa aktivnost, kratko se javljaju spori asinhroni pokreti očnih jabučica, smanjuje se mišićni tonus i počinju da se javljaju niskovoltirani teta talasi (200). Prelaskom u drugi stadijum (NREM2) kada se povišava prag za buđenje, na EEG-u se javljaju tzv. vretena spavanja (traju oko 1,5 sekundu, amplituda im se prvo poveća pa smanji a frekvencije su 12-14 Hz) i K-kompleksi (spori talasi velike voltaže) ali dominira teta ritam uz poneki delta talas. Tokom trećeg stadijuma (NREM3), na EEG-u dominiraju spori talasi velike voltaže koji pripadaju

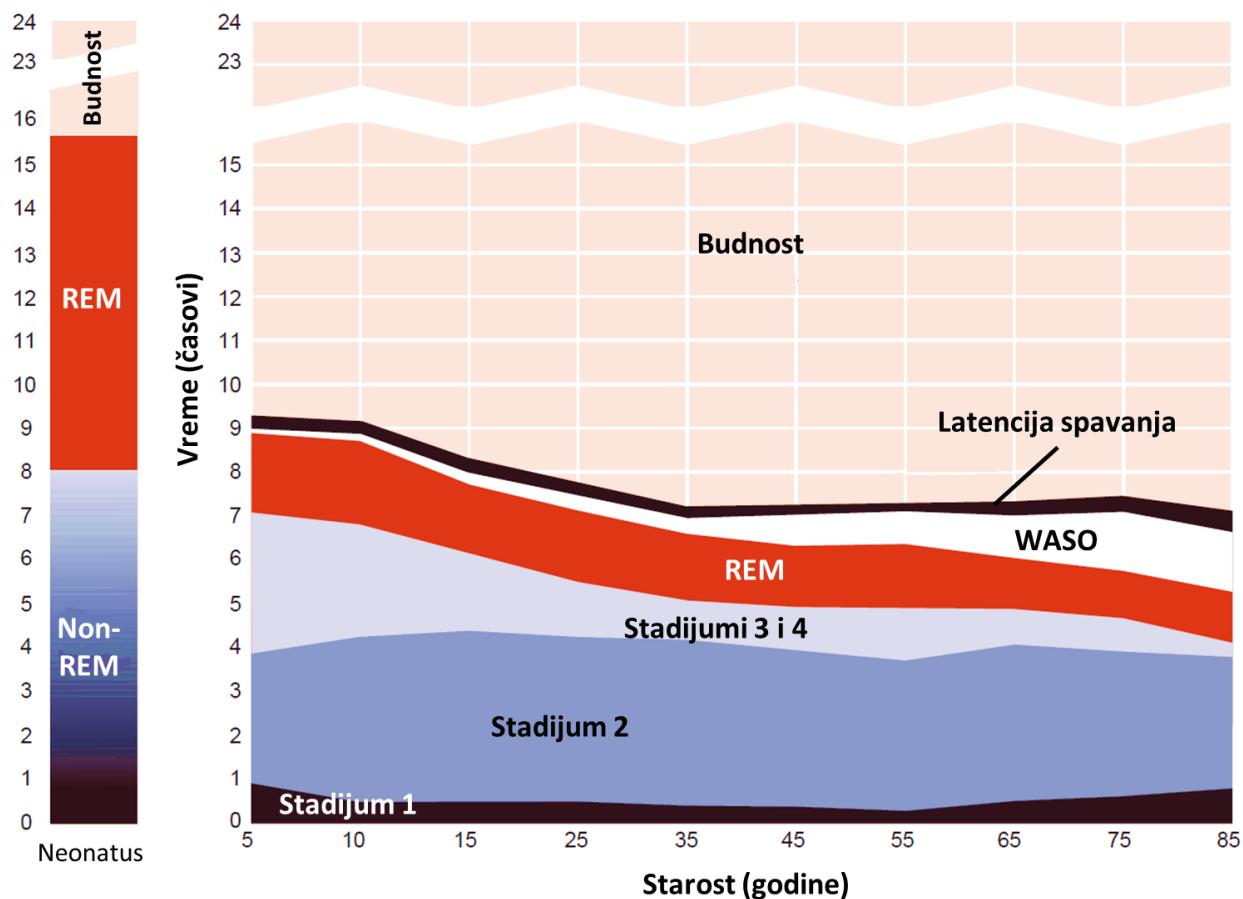
delta ritmu (zastupljeni su sa 20-50% u EEG-u) a vretena spavanja se sve ređe javljaju (220). U najdubljem stadijumu (NREM4) javljaju se skoro isključivo visokovoltirani spori talasa delta ritma (zastupljenost >50%). Budući da je delta ritam dominantno prisutan u poslednja dva stadijuma, oni se danas u literaturi spominju objedinjeno samo kao treći stadijum NREM-a ili tzv. sporotalasno spavanje (STS) (221) koje karakteriše prisustvo delta talasa velike amplitude (>75 μ V) i male frekvencije (0.5-2 Hz). Tokom STS luči se hormon rasta, smanjuje se tonus simpatikusa a raste tonus parasimpatikusa pa se javljaju hipotenzija, bradikardija, oligopnea i hipotermija (bazalni metabolizam se smanjuje za 10-30%). Elektrookulografija registruje odsustvo očnih pokreta, skeletni mišići su sniženog tonusa, refleksi očuvani i može da se registruje povremena mišićna aktivnost. Ukoliko se osoba probudi iz NREM spavanja, samo u 20% slučajeva izjavljuje da je nešto sanjala.

REM faza spavanja nastupa posle 60-90 minuta NREM spavanja i praćena je desinhronizovanom EEG aktivnošću u kojoj se javljaju niskovoltirani i brzi alfa talasi koji su slični onim kada je osoba u budnom stanju zatvorenih očiju (iz tog razloga se zove još i paradoksalno spavanje). U prvom ciklusu spavanja, REM nastupa za oko 90 minuta od zaspivanja, traje kratko, u početku svega oko 5 minuta, potom se u narednim ciklusima ova faza sve više produžava da bi poslednja, pred buđenje, trajala oko pola sata. Tokom REM faze metabolizam mozga se povećava za oko 20%, povećava se njegova ekscitabilnost pa se javljaju mioklonički trzaji ruku i nogu, žvakanje, bruksizam, povišenje tonusa simpatikusa. Tokom ove faze dolazi do značajnog povećanja protoka krvi kroz kapilare mozga (222). Polisomnografski, ovu fazu karakteriše gubitak mišićnog tonusa skeletne muskulature, brzi pokreti očnih jabučica na elektrookulografiji i desinhronizovana aktivnost na EEG-u. Tokom REM-a mogu da se registruju dva stadijuma: tonički i fazički (200). Tonički stadijum je predstavljen kontinuiranom desinhronizovanom EEG aktivnošću uz mišićnu atoniju na šta se povremeno nadovezuju fazički periodi tokom kojih dolazi do bržeg pokretanja očnih jabučica i promena u frekvenciji disanja i rada srca. Ovi fazički događaji imaju obeležja beta talasa, začetak im je u jedrima okulomotornog živca, potom preko talamusa (corpus geniculatum laterale) impulsi odlaze u okcipitalni korteks iznad kojeg se onda registruje ovaj, tzv. ponto-genikulo-okcipitalni ritam (PGO ritam) (220). Ako se osoba probudi iz REM faze spavanja, u 80% slučajeva navodi da je imala snove.

Jedan ciklus spavanja koji se sastoji od stadijuma NREM spavanja i REM faze traje u proseku oko 90 min a tokom noći, osoba ukupno prođe kroz 4-6 ciklusa. Prvi ciklus je obično nešto kraći i tada se postiže i nadublji stadijum STS-a (ilustracija 9). Prvi stadijum NREM spavanja na samom početku spavanja traje samo nekoliko minuta i služi kao tranzicionalno stanje od budnosti do spavanja a kasnije služi samo za prelaz između NREM i REM faze. Na njega se odnosi svega 2-5% ukupnog vremena provedenog u spavanju a svako povećanje ovog procenta znači narušenu arhitektoniku spavanja. Drugi stadijum normalno čini oko 45-55%, NREM3 oko 5-8% a najdublji stadijum, NREM4 oko 10-15% od ukupnog vremena provedenog u spavanju (200). U prvoj trećini spavanja najzastupljenije je sporotalasno spavanje (NREM3 i NREM4) koje tokom noći postaje sve „pliće“, tako da je u poslednjoj trećini najzastupljenije paradoksalno spavanje (REM). Ako se posmatraju objedinjeno, svi stadijumi NREM-a zajedno čine oko 75-80% a REM 20-25% od ukupnog spavanja što u velikoj meri zavisi od starosti osobe.

UTICAJ STARENJA NA SPAVANJE

Iako je prethodno opisana normalna arhitektonika spavanja, individualne varijacije su česte a uzrast je verovatno najvažniji činilac koji utiče na to. Poznato je da novorođenčad provode duplo više vremena u spavanju nego odrasli a skoro polovinu vremena (50%) provode u REM fazi spavanja u koju mogu da uđu čim zaspu (223). Kako stare, spavanje im postaje sve sličnije spavanju odraslih, obično dostižući arhitektoniku spavanja uporedivu odraslima u petoj godini života (ilustracija 10). Mlade osobe u proseku provedu polovinu noći (50%) u drugom stadijumu NREM spavanja, četvrtinu noći u sporotalasnom spavanju (NREM 3 i 4) i četvrtinu u REM spavanju. U domaćem istraživanju, na uzorku od 576 studenata sa različitih fakulteta, utvrđeno je da se dužina i kvalitet spavanja bitno razlikuju kod pojedinih studijskih programa i da se ona kreće između 7 i 8,5 časova (224). Istraživanja novijeg datuma ukazuju da ne samo da je za akademski uspeh studenata neophodno da spavaju osam časova, nego i da ova vrednost bude postojana tokom vremena. Studenti koji su konstantno spavali oko 8 časova su imali bolje akademsko postignuće, manji nivo anksioznost i veći osećaj sreće (225).



Ilustracija 10. Dinamika arhitektonike spavanja tokom životnog doba (eng. **Wake After Sleep Onset** – budnost nakon zaspivanja). Preuzeto i adaptirano iz knjige: *Neuroscience of Clinical Psychiatry*, 2.izd, 2013, (204).

Kod osoba starije životne dobi su zdravstveni problemi koji mogu da utiču na spavanje češći nego kod mlađih (depresija, anksioznost, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, problemi lokomotornog aparata, bolna stanja i dr) dok je polifarmakoterapija veoma učestala pojava. Sve ovo narušava kvalitet spavanja ali je pokazano da i nezavisno od ovih stanja, tokom starenja dolazi do lošijeg spavanja (226). Smatra se da su uzroci osim navedenih, i češće javljanje primarnih poremećaja spavanja u starosti, promene u okruženju, društvenom angažovanju i stilu života, te ako se izvrši poređenje sa mladima, u proseku se svake decenije ukupno vreme spavanja smanjuje za 10-12 minuta (227). Starije osobe spavaju kraće, imaju nižu efikasnost spavanja a broj buđenja i vreme provedeno u budnom stanju tokom noći se povećavaju. Najmarkantnija promena tokom starenja je svakako postepena redukcija STS-a i smatra se da se vreme provedeno

u ovom stadijumu smanjuje u proseku za 2% svakom narednom decenijom, nešto više kod muškaraca (228). Oko šeste decenije života stadijumi 3 i 4 se značajno proređuju, osoba spava sve pliće, više je zastupljen NREM1 što je povezano i sa učestalijim buđenjima tokom noći (WASO) tako da spavanje postaje plitko i fragmentisano (229). Pri tome dolazi i do smanjenja amplitude moždanih talasa STS-a što se pripisuje morfološkim promenama mozga, odnosno njegovoj atrofiji (230). Iako relativni udeo NREM2 stadijuma ostaje prilično konzistentan tokom starenja, njegov kvalitet se menja pa vretena spavanja i K-kompleksi postaju sve ređi (231). REM spavanje tokom starenja počinje da se pojavljuje sve ranije (kraća REM latencija) a ukupno vreme provedeno u ovoj fazi takođe opada blagim tempom od 0,6% svake decenije sve do 75.godine života nakon čega postoji malo povećanje količine REM-a (232).

Latencija uspavlivanja je prilično postojana tokom životnog doba i postoje male razlike između mladih i starijih u tom parametru. Ona se nešto uvećava u dvadesetim godinama života, ostaje konstantna do 50. godine a potom se postepeno povećava (227). Posle 60. godine života se smanjuje efikasnost spavanja (procenat vremena tokom kojeg osoba spava od ukupnog vremena provedenog u krevetu) dok je WASO (budnost nakon zaspivanja) uglavnom nepromenjen (ilustracija 10) (228). Dremanje preko dana je takođe nešto češće kod osoba starije životne dobi što je zavisno i od kulturoloških, okupacionih i zdravstvenih faktora (227). Oko 25% starijih osoba ima ovu naviku, u poređenju sa 8% mlađih odraslih osoba (233). Prema smernicama američke Nacionalne fondacije za spavanje (eng. *National Sleep Foundation*), osobe starije od 65 godina treba da spavaju 7 do 8 sati svake noći (234).

ZNAČAJ SPAVANJA ZA KOGNITIVNO FUNKCIONISANJE

Kod teorija spavanja je prethodno već spomenuta značajna uloga koju spavanje ima na plastičnost centralnog nervnog sistema i procesuiranje memorije (235). Savremene elektrofiziološke metode su utvrdile da se tokom NREM spavanja vrši koordinacija hipokampalnih i kortikalnih ritmova što rezultuje konsolidacijom memorije i formiranjem engrama u korteksu (236). Restorativni uticaj koje spavanje ima na mozak

korelira sa količinom STS za koje se pretpostavlja da učestvuje u aktivnom poboljšavanju kortikalne plastičnosti (237). Novija saznanja otkrivaju povezanost sporotalasnog spavanja i pojačane aktivnosti glimfatičnog sistema u mozgu čija je uloga da uklanja nusprodukte neuronskog metabolizma kao i proteinske depozite čije pojačano nakupljanje u CNS-u predstavlja etiološki faktor različitih neurodegenerativnih bolesti i kognitivnog propadanja (238). U vezi sa tim, jedna studija je otkrila da samo nakon jedne neprospavane noći dolazi do povećanja serumskih nivoa *tau* proteina za 17% u odnosu na svega 2% povišenja koje se normalno dešava nakon dobro prospavane noći (239). Longitudinalna studija novijeg datuma je utvrdila da starije osobe koje spavaju kraće od 5,5 sati ili duže od 7,5 sati (samo-izveštenog vremena provedenog u spavanju, dok su ove vrednosi merene pomoću EEG-a kraće za oko jedan sat) imaju povećan rizik od kognitivnog propadanja što u nekim slučajevima dovodi do demencije (240). Jedan od najčešćih problema sa kojima se susreću osobe u starijoj životnoj dobi jesu problemi sa spavanjem (241), a njihova prevalencija se povećava tokom godina (226). Insomnija ispoljava razorne efekte na hipokampalnu neurogenezu, vremenom dovodeći do atrofije ne samo ovog dela mozga nego i drugih subkortikalnih struktura (242,243). Do štetnih promena dolazi i u metabolizmu neurona u prefrontalnom korteksu (244), inače osetljivim na starenje što objašnjava i rezultate u istraživanjima u kojima je lošiji kvalitet spavanja kod starijih osoba povezan sa slabijim egzekutivnim funkcijama (245). Istraživanja na animalnim modelima su pokazala da su životinje nakon četiri dana deprivacije spavanja imale čak za 68% manji obim neurogeneze u dentatnom girusu hipokampusa dok su nivoi hormona stresa bili jednaki u odnosu na kontrolnu grupu (246). Deprivacija spavanja kod ljudi ima devastirajuće dejstvo na pažnju i radnu memoriju ali ima negativno dejstvo i na dugoročnu memoriju i donošenje odluka (247). Jedna interventna studija je nakon sedmodnevne deprivacije spavanja (skraćenje vremena spavanja za oko 30%) ukazala da postoje dugoročni negativni efekti na kognitivne i neurofiziološke parametre, dok su se samo vrednosti reakcionog vremena vratile na početne (248). Druge studije pokazuju da su osobe koje imaju niži indeks kognitivne rezerve podložnije negativnim efektima lošijeg kvaliteta spavanja na kognitivno funkcionisanje (249). Dobar kvalitet spavanja u mlađoj i odrasloj životnoj dobi može da doprinese boljem kognitivnom funkcionisanju i štiti od kognitivnog propadanja u starijoj dobi (250).

Ciljevi i hipoteze

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Mali broj studija o neurofiziološkim korelatima kognitivne rezerve nameće potrebu za istraživanjima u ovom domenu. Cilj ove studije je određivanje indeksa kognitivne rezerve kod zdravih subjekata primenom Upitnika kognitivne rezerve, ispitivanje parametara kognitivnih evociranih potencijala i procena kognicije i kvaliteta spavanja pomoću odgovarajućih upitnika.

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi prisustvo povezanosti između indeksa kognitivne rezerve i starosti ispitanika;
2. Utvrditi prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa indeksom kognitivne rezerve;
3. Utvrditi prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa pojedinačnim životnim domenima značajnim za formiranje kognitivne rezerve (obrazovanje, profesionalno postignuće, slobodne aktivnosti i životne navike);
4. Utvrditi postojanje povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa kognitivnim postignućem na MoCA testu;
5. Utvrditi postojanje povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa indeksom kvaliteta spavanja.

Hipoteze istraživanja:

1. Postoji pozitivna korelacija ukupnog indeksa kognitivne rezerve sa starošću ispitanika;
2. Postoji pozitivna korelacija parametara P300 sa indeksom kognitivne rezerve, pri čemu je viši indeks kognitivne rezerve u vezi sa kraćom latencijom i višom amplitudom P300 talasa;
3. Postoji različit stepen pozitivne korelacije između parametara P300 talasa i nivoa obrazovanja, profesionalnog postignuća, slobodnih aktivnosti i životnih navika pri čemu nivo obrazovanja beleži najviše korelacije;
4. Parametri P300 talasa su u pozitivnoj vezi sa kognitivnim postignućem na MoCA testu, pri čemu je više kognitivno postignuće u vezi sa kraćom latencijom i višom amplitudom P300 talasa;
5. Parametri kognitivnih evociranih potencijala, tj. P300 talasa su u negativnoj korelaciji sa indeksom kvaliteta spavanja.

Metodologija istraživanja

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. PILOT ISTRAŽIVANJE – Ispitivanje indeksa kognitivne rezerve

3.1.1. UVOD

Pre sprovođenja samog istraživanja na ciljnoj populaciji osoba starije životne dobi, urađeno je pilot istraživanje u cilju validacije srpskog prevoda Upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (*Cognitive Reserve Index Questionnaire*, CRlq) (251) a rezultati dobijeni u tom istraživanju su prihvaćeni za objavljivanje i nalaze se u postupku publikovanja u časopisu sa Sci liste: *Annals of Indian Academy of Neurology* (252). Originalni upitnik je publikovala grupa italijanskih psihologa 2011. godine predvođenih od strane Prof. *Massimo Nuccija* ispred Katedre za Opštu psihologiju, Univerziteta u Padovi a zasnovan je na bazi modela kognitivne rezerve predloženog od strane *Yaacova Sterna* 2009. godine (146). Cilj tog poduhvata je bio da se napravi jedan instrument za sveobuhvatnu procenu i merenje kognitivne rezerve koju je neka individua akumulirala tokom svog životnog iskustva i koji bi imao potencijalnu primenu u eksperimentalnim istraživanjima kao i u kliničkom radu. Konstrukcija upitnika je načinjena na osnovu sistematske analize naučne literature koja se bavila ispitivanjem svih potencijalnih indikatora kognitivne rezerve. Najvažniji pokazatelj koji se i najčešće u literaturi spominje kao merilo kognitivne rezerve je broj godina obrazovanja. Sledeći činioc je radna aktivnost koja uzima u obzir i nivo intelektualne angažovanosti, odnosno kognitivnog opterećenja za obavljanje samog posla. Takođe, u konstrukciju upitnika su uzete u obzir i intelektualne, društvene i fizičke aktivnosti koje je osoba praktikovala u slobodno vreme.

Upitnik je originalan a do sada je standardizovan i validiran u mnogim zemljama. Preveden je na mnogo stranih jezika kao i na srpski i slobodno je dostupan za korišćenje na web stranici: <http://www.cognitivereserveindex.org/> - gde se nalaze i uputstva za njegovo popunjavanje (253). Sadrži kratak uvodni deo sa sociodemografskim podacima o ispitaniku kao što su datum i mesto rođenja, mesto stanovanja, bračni status i

nacionalnost (opciono). Potom sledi 24 ajtema koji su grupisani po sadržaju u tri kategorije:

1. Obrazovanje – pitanja se odnose na broj godina obrazovanja kao i stručnog usavršavanja koja su trajala duže od šest meseci. Svaka godina obrazovanja nosi po jedan bod, tj. pola boda za svakih šest meseci stručnog usavršavanja. Ukoliko je osoba ponavljala neku godinu školovanja, ona se računa kao pola boda. Neophodan uslov za stručno usavršavanje je da je potrebno prisustvo predavača odnosno instruktora i da je ono trajalo minimalno 6 meseci. Grubi skor u ovoj kategoriji predstavlja zbir godina obrazovanja i godina usavršavanja.

2. Radne aktivnosti – svojevrsan indikator zanimanja koji se sastoji od pet nivoa zanimanja stepenovanih po intelektualnoj zahtevnosti i nivou lične odgovornosti koju nose. Neophodno je označiti sve nivoe zanimanja kojima se ispitanik bavio u minimalnom trajanju od jedne godine, a u rubriku „godine“ se beleži broj godina tokom kojih je bio zaposlen sa datim zanimanjem. Ukoliko je neko imao dodatni, sekundarni posao, i on se ravnopravno beleži kao i primarni posao ukoliko je obavljan redovno u minimalnom trajanju od bar godinu dana. Prema uputstvu autora, svi podaci o broju godina obavljanja poslova se zaokružuju na petogodišnjoj skali (0-5-10-15-20, itd.) na veću vrednost, tako da, na primer, ako je osoba radila tokom 17 godina, zapisuje se broj 20. Grubi skor iz ove kategorije predstavlja zbir svih količnika broja godina i stepena zanimanja.

3. Slobodno vreme – pitanja iz ove kategorije služe za procenu koliko se ispitanik u svoje slobodno vreme bavio kognitivno stimulativnim aktivnostima. Pri tome se beleži aktivnost i uz nju broj godina u kojima se ispitanik bavio tom aktivnošću i učestalost aktivnosti na nedeljnom, mesečnom i godišnjem nivou. Računaju se samo aktivnosti koje su se sprovodile u odraslom životnom dobu (posle 18. godine života) tokom najmanje godinu dana, a plaćene aktivnosti nisu uključene u ovu kategoriju (one se boduju u okviru prethodne). U kolonu „godine“ upisuje se ukupan broj godina tokom kojih je ispitanik sprovodio datu aktivnost često, odnosno uvek, opet zaokružen na petogodišnjoj skali na veću vrednost. U slučaju da se ispitanik izjasni da nikada ili retko sprovodi datu aktivnost, u kolonu „godine“ se ne upisuje nikakav podatak. Ukoliko se tokom života učestalost neke aktivnosti značajno izmenila, uzima se u obzir onaj period (izražen u godinama) tokom

kojeg ga je osoba prakticalovala sa najvećom učestalošću. Grubi rezultat u ovoj kategoriji se dobija sabiranjem godina tokom kojih su se date aktivnosti sprovodile često, odnosno uvek.

Na početku svake kategorije upitnika se nalazi kratko uputstvo za popunjavanje tako da ga svaki pojedinac može samostalno popuniti. U prilogu se nalazi primerak upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (Prilog 1).

Korišćenje upitnika u medicinskim istraživanjima bi trebalo da ispuni određene zahteve, odnosno, potrebno je da upitnik kao instrument naučnog istraživanja pouzdano meri željenu/e varijablu/e kao i da daje mogućnost da se nakon ponovljenih merenja uvek dobiju isti ili slični rezultati. Upitnik koji se koristi u istraživanjima bi trebao da bude validan, pouzdan, osetljiv i ponovljiv te se u tu svrhu koristi postupak standardizacije tokom kojeg se proveravaju ove njegove karakteristike. Proces validacije nekog upitnika treba da iskaže stepen do kojeg taj upitnik meri onu varijablu koju treba da meri a proces utvrđivanja pouzdanosti upitnika ukazuje da li su rezultati konzistentni i na to do kojeg stepena se rezultati merenja mogu replicirati, odnosno ponoviti (254). Ove dve karakteristike, pouzdanost i validnost upitnika, su međusobno povezane, odnosno pouzdanost je u pozitivnoj korelaciji sa validnošću, te ako je pouzdanost nekog upitnika dobra onda se povećava i validnost tog upitnika (255).

Za utvrđivanje pouzdanosti (eng. *reliability*) upitnika najčešće se procenjuje njegova interna konzistentnost (eng. *internal consistency*) iskazana kroz Kronbahov alfa koeficijent. Ona ukazuje na prosečnu povezanost između svih vrednosti na skali, odnosno stepen povezanosti pitanja koja se nalaze u upitniku. Vrednosti *Cronbachovog* α koeficijenta iznad 0,7 su prihvatljive, preko 0,8 znače dobru konzistentnost upitnika, dok rezultat preko 0,9 znači odličnu konzistentnost. Pouzdanost nekog upitnika može da se opiše i procenjivanjem njegove vremenske stabilnosti (eng. *test-retest reliability* – utvrđuje se tako što se u dva navrata istim ispitanicima daje isti upitnik, te se računa korelacija između dobijenih rezultata) (256).

Počevši od originalne italijanske studije u kojoj je publikovan CRIq i koji je pokazao dobru pouzdanost (Kronbahov α se kretao do 0,73) i validnost ovog upitnika (utvrđenu kroz koeficijent korelacije sa Vekslerovim testom inteligencije koji je iznosio 0,44) (251),

kasnije studije su takođe pokazale dobru pouzdanost i validnost upitnika i u drugim jezičkim i kulturnim sredinama (257–259).

Tokom 2020. godine u tematskom zborniku Fakulteta za Specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu, objavljeno je istraživanje od strane grupe novosadskih psihologa sa ciljem validacije srpskog prevoda upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (260). Na uzorku od 117 ispitanika (od kojih 70 ženskog pola) koji je bio prosečne starosti $41,37 \pm 21,91$ godina korišćen je srpski prevod upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (CRIq), Vekslerov test inteligencije za odrasle (WAIS) – subskala Informacije, Test fonemske i semantičke verbalne fluentnosti (FF-KK), te Test pravljenja traga u boji (CTT). U istraživanju su dobijeni slični rezultati kao u stranim studijama što je ukazalo na primenljivost ovog upitnika čak i u različitim kulturnim kontekstima. Uzorak su predstavljali 61 mlađa osoba, 19 osoba srednje i 34 starije životne dobi. Ukupni CRI skor je pokazao statistički značajne korelacije sa rezultatima CTT testa, dok je sub-skor Obrazovanje, pored ove korelacije, pokazao još i značajne korelacije sa WAIS i FF-KK testom, te je na taj način CRIq upitnik validiran i na srpskom govornom području.

Obzirom da je prethodno spomenutim istraživanjem već validiran srpski prevod CRIq upitnika, cilj ovog pilot istraživanja je bio da se na dodatnom, nešto širem, uzorku utvrde prosečne vrednosti indeksa kognitivne rezerve, da se utvrdi eventualno postojanje razlika u indeksu kognitivne rezerve između muških i ženskih ispitanika kao i između različitih starosnih grupa, kao i da se utvrdi sama pouzdanost upitnika izračunavanjem Kronbahovog alfa koeficijenta.

3.1.2. MATERIJAL I METODE PILOT ISTRAŽIVANJA

Pilot istraživanje je koncipirano kao studija preseka u koju je na kraju uključeno ukupno 223 ispitanika izabranih metodom slučajnog izbora iz opšte populacije i koji su dobrovoljno pristali da učestvuju u istraživanju. Kriterijum za isključenje je bilo postojanje značajnijih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja. Ispitivanje je sprovedeno na Zavodu za fiziologiju Medicinskog fakulteta u periodu od 01.11.2019-31.09.2020. godine. Svaki

ispitanik je obavešten o detaljima i cilju samog testiranja, nakon čega mu je data i pismena Informacija o samom ispitivanju kao i Saglasnost za dobrovoljno učešće koje je trebalo svojeručno da potpiše.

Po uzoru na internacionalna naučna istraživanja koja su imala za cilj da utvrde validnost i pouzdanost ovog instrumenta u proceni indeksa kognitivne rezerve (257–259), sprovedena je pilot studija na ispitanicima starosti 18-85 godina i ispitanici su podeljeni u starosne kategorije kao u navedenim studijama: mlađe životno doba (18-44 godine), odraslo (45-69 godina) i starije životno doba (70-85 godina).

Za procenu indeksa kognitivne rezerve korišćen je CRIq upitnik autora *Massimo Nuccija* koji je prethodno detaljno opisan. Budući da se kognitivna rezerva kumulativno povećava tokom života, očekivan je efekat starosnog doba na korišćene mere. Sirovi skorovi sva tri subdomena (Obrazovanje, Radna aktivnost i Slobodno vreme), kao i ukupni CRIq skor statistički značajno koreliraju sa godinama starosti. Dok Obrazovanje beleži negativnu nisku korelaciju sa starošću ($r=-0,229$; $p=0,001$), subdomeni Radna aktivnost, Slobodno vreme, kao i ukupni CRIq skor beleže visoke pozitivne korelacije sa starošću ($r= 0,639$, $p=0,000$; $r= 0,760$, $p=0,000$; $r= 0,764$, $p=0,000$, respektivno). Pre računanja starosnih i polnih razlika, sprovedena je priprema podatka za obradu. Ova preliminarna analiza podrazumevala je parcijalizovanje efekta starosti. Za sve korišćene mere izvršena je parcijalizacija starosnih efekata korišćenjem regresivnih postupaka, prema uputstvu za računanje CRI skorova iz originalnog rada (251) - CRI grubi skorovi su predstavljale zavisne varijable, a godine su korišćene kao prediktori (nezavisne varijable), pri čemu su kao skorovi sačuvani standardizovani reziduali. Dodatno, dobijeni standardizovani skorovi su transformisani na skalu sa aritmetičkom sredinom $M=100$ i $SD=15$, zbog jednostavnosti poređenja unutar ispitivanih grupa. Ukupni skor indeksa kognitivne rezerve se izračunavao tako što je prvo izračunat prosek grubih skorova na sva tri subdomena nakon čega je izvršeno prethodno pomenuto računanje. Rezultati dobijeni na ovaj način se kategorišu prema ukupnom skor (CRIq) na sledeći način:

Vrednosti ukupnog Indeksa kognitivne rezerve (CRIq):

<70	– nizak
70-84	– umereno nizak
85-114	– umeren
115-130	– umereno visok
>130	– visok

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama, korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Metode deskriptivne statistike upotrebljene su za određivanje mera centralne tendencije (aritmetička sredina), mera varijabiliteta (standardna devijacija) i ekstremnih vrednosti (minimum i maksimum) posmatranih numeričkih obeležja. U okviru komparativne statistike korišćene su sledeće tehnike: Studentov t-test za nezavisne uzorke, Jednosmerna analiza varijanse i Pirsonov koeficijent linearne korelacije. Za proveru pouzdanosti skale u celini korišćena je mera interne konzistencije izražena Kronbahovim alfa koeficijentom.

3.1.3. REZULTATI PILOT ISTRAŽIVANJA

Uzorak je činilo 223 ispitanika, pri čemu nešto veći procenat uzorka čine žene (54,3%). Raspon godina je iznosio od 18 do 85 godina (Tabela 1.). Prosečna starost uzorka je iznosila $52,34 \pm 18,46$ godina ($M \pm SD$). Kada su u pitanju uzrasne kategorije najveći procenat ispitanih, njih oko 40% je pripadalo kategoriji odraslog (srednjeg) životnog doba (45-69 godine). Prosečna starost u ovoj starosnoj kategoriji je iznosila $M=58,34 \pm 7,55$ godina. U kategoriji osoba mlađe životne dobi (18-44 godine) nalazilo se oko 37% ispitanih, pri čemu je prosečna starost ove uzrasne kohorte iznosila $M=31,74 \pm 8,42$. Najstarija uzrasna kategorija (70-85 godina) brojala je oko 23% ispitanih, a prosečna starost u okviru nje je iznosila $M=74,86 \pm 4,36$. Kada je u pitanju varijabla

godine obrazovanja, raspon se kretao u intervalu od 4 do 24 godine, dok je prosečan broj godina obrazovanja iznosio $M=14,05\pm 3,45$. Prosečan broj godina stručnog usavršavanja je iznosio $0,48\pm 0,96$. Prosečne vrednosti ($M\pm SD$) pojedinih ajtema upitnika su date u Tabeli 2. Iz ove tabele se uočava da je prosečan radni staž (zbir svih glavnih i dodatnih radnih aktivnosti) iznosio $23,96\pm 17,32$ godina a da je prosečan broj dece bio $1,57\pm 1,23$ po ispitaniku. Od aktivnosti koje su sprovodili u slobodno vreme, ispitanici u ovom istraživanju su se najčešće bavili kućnim poslovima ($23,34\pm 19,07$ godina) i društvenim aktivnostima ($22,88\pm 19,19$ godina) a aktivnosti koje su najmanje upražnjavali su volonterski rad ($1,40\pm 6,13$ godina) i bavljenje umetničkim aktivnostima ($2,86\pm 9,27$ godina).

<i>Deskripcija uzorka</i>		
Pol		
	muškarci	102 (45,7%)
	žene	121 (54,3%)
Starost		
	raspon	18-85 god.
	(M; SD)	52,34 (18,46)
Uzrasne kategorije		
Mladi:	18-44 god.	82 (36,8%)
Odrasli:	45-69 god.	90 (40,4%)
Stariji:	70-85 god.	51 (22,9%)
Godine obrazovanja		
	raspon	4-24 god.
	(M; SD)	14,05 (3,45)

Tabela 1. Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka.

Ajtemi na CRIq upitniku	<i>M</i>	<i>SD</i>
<i>Prosečna starost</i>	52,34	18,46
<i>Godine obrazovanja</i>	14,05	3,45
<i>Stručno usavršavanje</i>	0,48	0,96
<i>Ukupan radni staž *</i>	23,96	17,32
<i>Čitanje novina</i>	19,41	19,38
<i>Obavljanje kućnih poslova</i>	23,34	19,07
<i>Vožnja motornih vozila</i>	17,22	18,06
<i>Hobiji</i>	9,19	15,14
<i>Upotreba novih tehnologija</i>	9,83	8,96
<i>Društvene aktivnosti</i>	22,88	19,19
<i>Poseta bioskopu i pozorištu</i>	6,04	10,97
<i>Bavljenje baštovanstvom</i>	14,83	18,66
<i>Briga o bližnjima</i>	6,96	9,89
<i>Volonterski i humanitarni rad</i>	1,40	6,13
<i>Bavljenje umetničkim aktivnostima</i>	2,86	9,27
<i>Poseta kulturnim dešavanjima</i>	11,00	14,58
<i>Putovanja u trajanju od nekoliko dana</i>	10,77	13,69
<i>Čitanje knjiga</i>	14,20	16,31
<i>Briga o kućnim ljubimcima</i>	7,13	11,59
<i>Upravljanje tekućim računom</i>	17,88	15,17
<i>Broj dece</i>	1,57	1,23

Napomena: Sve varijable osim broja dece su izražene u godinama.

** Zbir svih radnih aktivnosti (glavni i dodatni poslovi)*

Tabela 2. Prosečne vrednosti pojedinih ajtema upitnika.

Kao što se vidi iz tabele 3. sprovedena analiza ukazuje da za ukupni grubi skor indeksa kognitivne rezerve, kao i za grube skorove pojedinih domena (Obrazovanje, Radna aktivnost i Slobodno vreme), karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu prikazanih vrednosti Skjunisa (pokazatelj zakrivljenosti) i Kurtozisa (pokazatelj spljoštenosti) - vrednosti iznad $\pm 2,0$.

	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
CRI-Obrazovanje	4,0	26,0	14,53	3,80	-,149	1,24
CRI-Aktivnost	0,0	350,0	65,43	58,85	1,09	1,72
CRI-Slobodno vreme	0,0	553,0	196,50	123,31	,538	-,190
CRI-Ukupni skor	11,5	779,0	276,46	170,74	,492	-,460

Tabela 3. Deskriptivna statistika za domene i ukupni skor CRIq upitnika (sirovi skorovi).

Pouzdanost upitnika

Interna konzistencija Upitnika kognitivne rezerve proveravana je izračunavanjem Kronbahovog alfa koeficijenta (Tabela 4).

Skala	Broj ajtema	Kronbahov alfa koeficijent
Upitnik kognitivne rezerve CRIq	24	,820

Tabela 4. Mera pouzdanosti skala.

Na osnovu podataka proisteklih iz ovog istraživanja utvrđeno je da pouzdanost za Upitnik kognitivne rezerve (CRIq) iznosi $\alpha=0,820$ što je pokazatelj dobre pouzdanosti ovog upitnika.

Kada je u pitanju međusobna povezanost grubih skorova subdomena CRI upitnika i ukupnog CRI skora, beleži se postojanje statistički značajnih korelacija ukupnog skora i sva tri subdomena: Obrazovanje ($r=0,156$; $p<0,05$), Radna aktivnost ($r=0,883$; $p<0,01$) i Slobodno vreme ($r=0,975$; $p<0,01$), koje su od niskog do visokog intenziteta i pozitivnog smera. Veza subdomena međusobno su takođe od niskog do visokog intenziteta i pozitivnog smera. Jedina statistički neznačajna veza se beleži između domena Slobodno vreme i Obrazovanje ($p>0,05$) (Tabela 5.).

	<i>CRI</i> <i>Obrazovanje</i>	<i>CRI</i> <i>Aktivnost</i>	<i>CRI</i> <i>Slobodno vreme</i>	<i>CRI</i> <i>Ukupni skor</i>
CRI-Obrazovanje	1			
CRI-Aktivnost	,256**	1		
CRI-Slobodno vreme	,069	,771**	1	
CRI-Ukupni skor	,156*	,883**	,975**	1

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Tabela 5. Interkorelacije grubih skorova na skalama upitnika CRIq.

Nakon reskaliranja vrednosti pojedinih subdomena (Obrazovanje, Radna aktivnost, Slobodno vreme) i vrednosti ukupnog skora dobijaju se visoko statistički značajne pozitivne korelacije ($p<0,001$) između svih subdomena kao i između ukupnog skora i pojedinih subdomena (Tabela 6.).

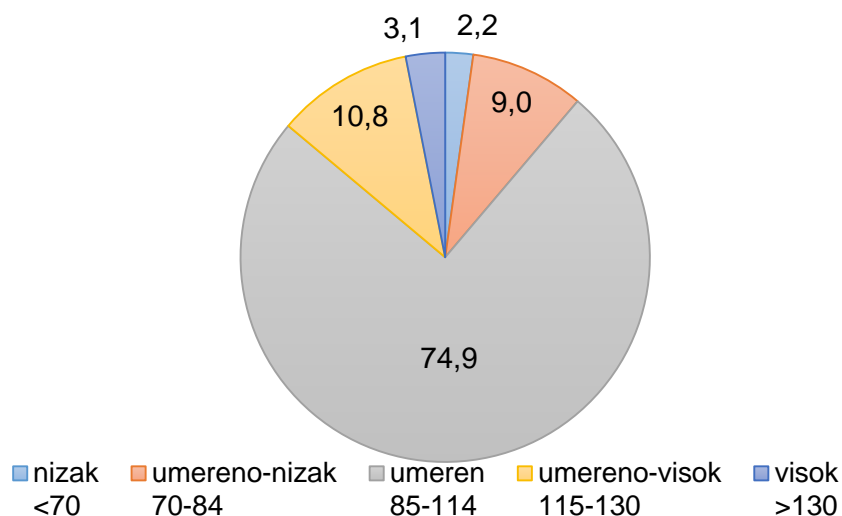
	<i>CRI</i> <i>Obrazovanje</i>	<i>CRI</i> <i>Aktivnost</i>	<i>CRI</i> <i>Slobodno vreme</i>	<i>CRI</i> <i>Ukupni skor</i>
CRI-Obrazovanje	1			
CRI-Aktivnost	,621***	1		
CRI-Slobodno vreme	,417***	,440***	1	
CRI-Ukupni skor	,592***	,752***	,922***	1

*** $p < .001$

Tabela 6. Interkorelacije reskaliranih skorova na skalama upitnika CRIq.

Zastupljenost pojedinih kategorija CRIq u polnoj i uzrasnoj strukturi uzorka (reskalirani skorovi)

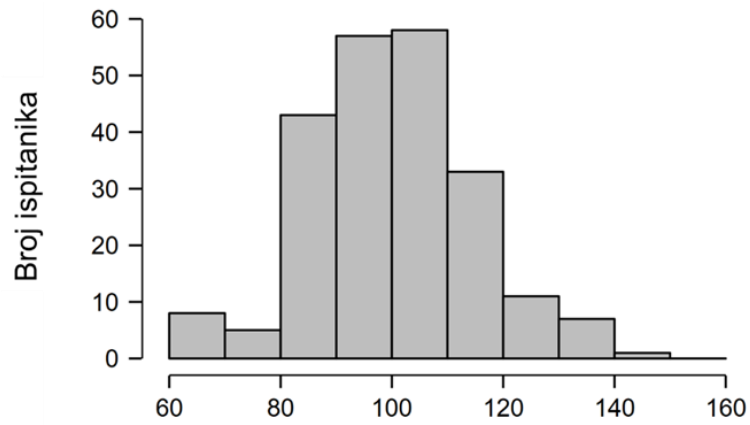
Najveći procenat testiranog uzorka, njih oko 75%, nalazio se u kategoriji umerenog postignuća na ukupnom skor CRIq, zatim slede ispitanici sa umereno visokim (10,8%) i umereno niskim (9,0%) nivoom indeksa kognitivne rezerve (Ilustracija 11.). Najmanji procenat testiranog uzorka se nalazio u kategoriji niskog nivoa indeksa kognitivne rezerve (2,2%). Distribucija kategorija indeksa kognitivne rezerve unutar pola i starosnih kategorija prikazana je u Tabeli 7. Uočava se isti trend kao i na ukupnom uzorku, gde je najbrojnija kategorija umerenog nivoa kognitivne rezerve, a zatim je slede umereno visoka i umereno niska vrednost CRIq. Detaljniji prikaz distribucije učestalosti reskaliranih vrednosti pojedinih subdomena i ukupnog CRI je predstavljen na Ilustraciji 12.



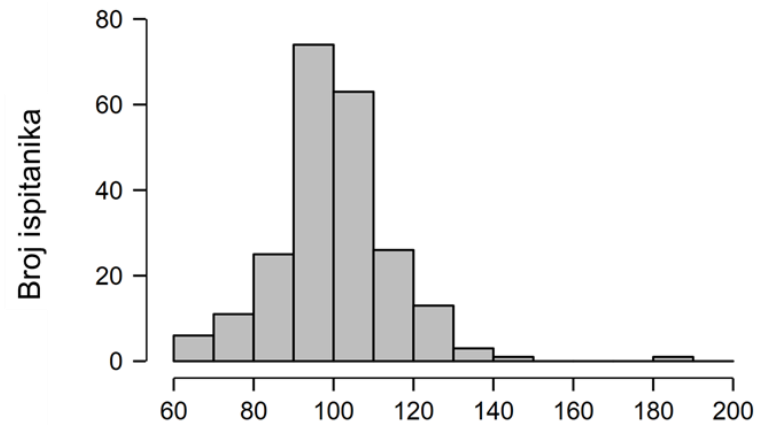
Ilustracija 11. Procentualna zastupljenosti ukupnog CRIq u ispitivanom uzorku.

CRI- kategorije		Ceo uzorak	Uzrasne kategorije					
			Mladi (18-44 god)		Odrasli (45-69 god)		Stariji (70-85 god)	
			Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
			N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
nizak	<70	5 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1 (3,8%)	3 (12,0%)
umereno-nizak	70 - 84	20 (9,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (9,8%)	5 (10,2%)	4 (15,4%)	7 (28,0%)
umeren	85 - 114	167 (74,9%)	35 (100,0%)	46 (97,9%)	27(65,9%)	32 (65,3%)	17 (65,4%)	10 (40,0%)
umereno-visok	115 - 130	24 (10,8%)	0 (0,0%)	1(2,1%)	7 (17,1%)	9 (18,4%)	4 (15,4%)	3 (12,0%)
visok	>130	7 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (7,3%)	2 (4,1%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)

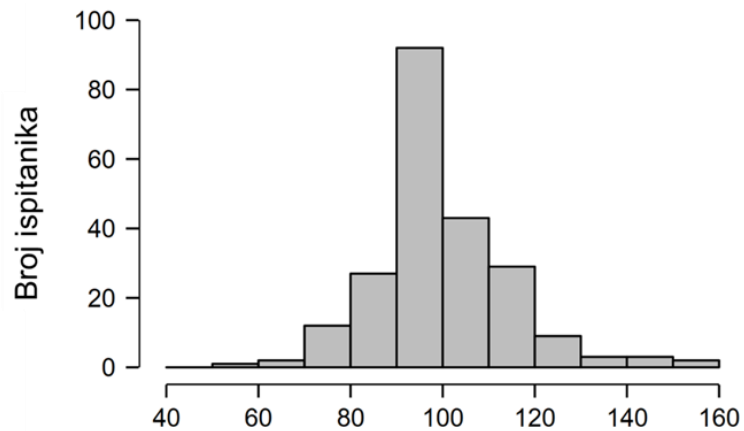
Tabela 7. Klasifikacija kategorija ukupnog skora na CRIq testu prema polu i starosti (reskalirani skorovi).



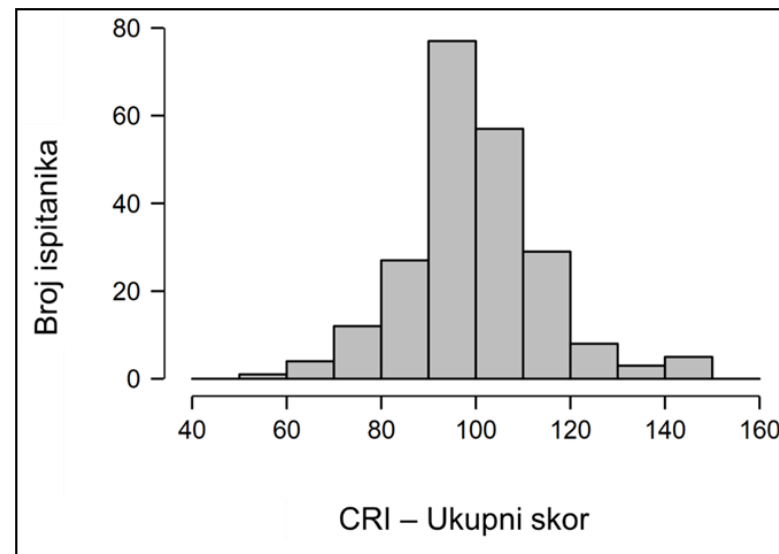
CRI – Obrazovanje



CRI – Radna aktivnost



CRI – Slobodno vreme



CRI – Ukupni skor

Ilustracija 12. Zastupljenost vrednosti pojedinih subdomena i ukupnog skora CRI.

Polne razlike u vrednostima indeksa kognitivne rezerve

Razlike između muških i ženskih ispitanika u prosečnim vrednostima pojedinih ajtema upitnika (Tabela 8) kao i u prosečnom postignuću na subdomenima i ukupnom skoru CRI upitnika ispitane su pomoću serije T-testova za nezavisne uzorke (Tabela 9).

	<i>Muškarci</i> N=102	<i>Žene</i> N=121	<i>Razlika u</i> <i>godinama</i>	<i>t</i> <i>vrednost</i>	<i>p</i> <i>vrednost</i>
<i>Prosečna starost</i>	54,27	50,71	3.56	1.440	0.151
<i>Godine obrazovanja</i>	14,63	13,56	1.07	2.334	0.020
<i>Stručno usavršavanje</i>	0,46	0,50	-0.04	-0.341	0.733
<i>Ukupan radni staž</i>	28,20	20,38	7.82	3.441	< .001
<i>Čitanje novina</i>	22,59	16,72	5.88	2.278	0.024
<i>Obavljanje kućnih poslova</i>	14,17	31,07	-16.90	-7.334	< .001
<i>Vožnja motornih vozila</i>	26,52	9,37	17.15	8.009	< .001
<i>Hobiji</i>	12,88	6,08	6.80	3.424	< .001
<i>Upotreba novih tehnologija</i>	9,94	9,74	0.20	0.170	0.865
<i>Društvene aktivnosti</i>	25,99	20,26	5.73	2.243	0.026
<i>Poseta bioskopu i pozorištu</i>	7,02	5,21	1.81	1.226	0.222
<i>Bavljenje baštovanstvom</i>	11,55	17,60	-6.05	-2.441	0.015
<i>Briga o bližnjima</i>	6,95	6,96	-0.01	-0.006	0.995
<i>Volonterski i humanitarni rad</i>	1,39	1,41	-0.02	-0.021	0.983
<i>Bavljenje umetničkim aktivnostima</i>	2,28	3,35	-1.07	-0.859	0.391
<i>Poseta kulturnim dešavanjima</i>	12,89	9,40	3.49	1.792	0.074
<i>Putovanja u trajanju od nekoliko dana</i>	11,88	9,84	2.04	1.111	0.268
<i>Čitanje knjiga</i>	13,16	15,08	-1.92	-0.878	0.381
<i>Briga o kućnim ljubimcima</i>	7,29	6,98	0.31	0.199	0.842
<i>Upravljanje tekućim računom</i>	19,40	16,60	2.80	1.380	0.169
<i>Broj dece</i>	1,46	1,66	-0.20	-1.208	0.228

* *Stepen slobode (df) za sve ajteme iznosio je df=221*

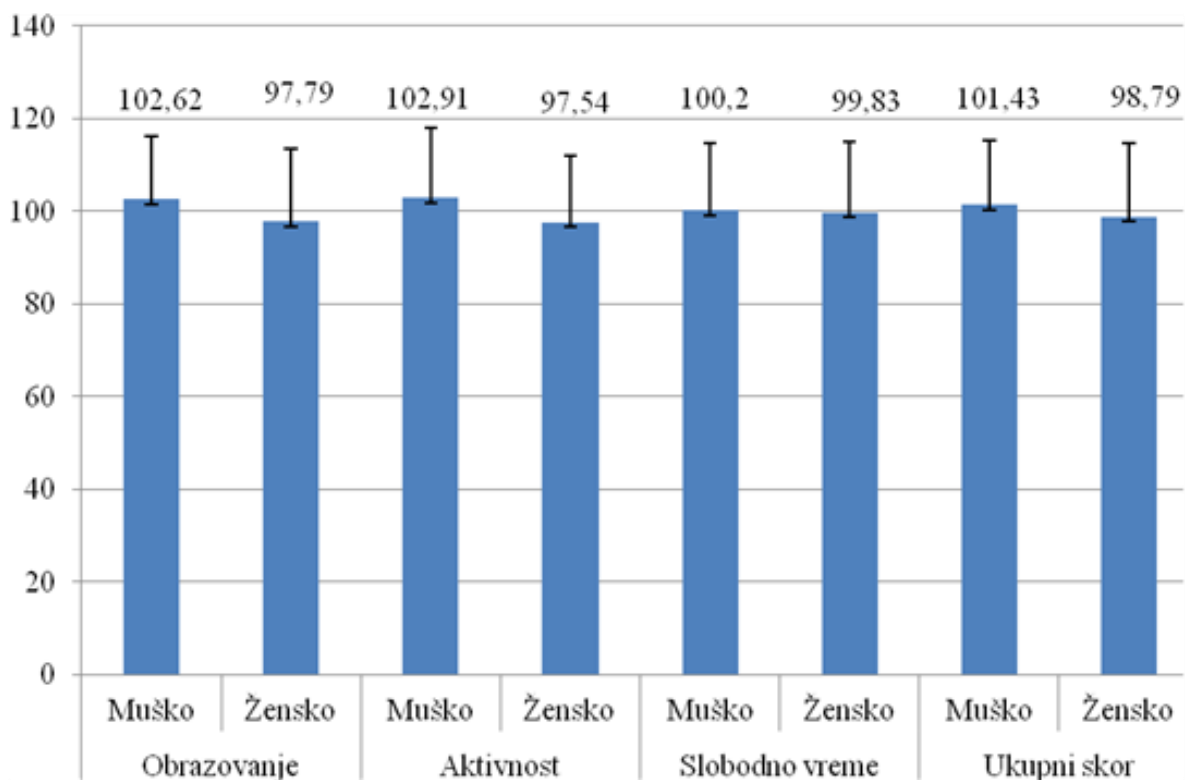
Tabela 8. Rezultati T-testa sa izračunatom p-vrednosti za pojedine ajteme upitnika.

Iz Tabele 8. se može uočiti da je u ispitivanom uzorku postojala razlika u prosečnoj starosti muškaraca i žena (54,27 vs. 50,71 godina) ali ona nije bila statistički značajna ($t=0,440$; $p=0,151$). Ispitanici muškog pola su u proseku imali 1,07 godina obrazovanja više od ispitanica (14,63 vs. 13,56) što je bilo statistički značajno ($t=2,334$; $p=0,020$) i imali su u proseku 7,82 godina više godina radnog staža (28,20 vs. 20,38; odnosno $t=3,441$; $p<0,001$). Što se tiče onih ajtema koji se odnose na slobodno vreme, muški deo ispitivanog uzorka je statistički značajno više čitao novine, upravljao motornim vozilima, imao hobije i učestvovao u društvenim aktivnostima dok su se ispitanice duže bavile kućnim poslovima i baštovanstvom ($p<0,05$) (Tabela 8).

Kada se posmatra indeks kognitivne rezerve, dobijeni rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (muškaraca i žena), statistički značajno razlikuju na subdomenima Obrazovanje ($t=2,425$; $p=0,016$) i Radna aktivnost ($t=2,708$; $p=0,007$). Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama (Tabela 9), kao i Ilustracije 13, može se videti da muškarci postižu viši prosečni skor na oba subdomena u odnosu na žene.

	<i>Pol</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p-nivo</i>
CRI-Obrazovanje	Muško	102	102,62	13,58	2,425	221	,016
	Žensko	121	97,79	15,76			
CRI-Aktivnost	Muško	102	102,91	15,23	2,708	221	,007
	Žensko	121	97,54	14,35			
CRI-Slobodno vreme	Muško	101	100,20	14,63	,182	221	,856
	Žensko	121	99,83	15,30			
CRI-Ukupni skor	Muško	102	101,43	13,85	1,313	221	,191
	Žensko	121	98,79	15,80			

Tabela 9. Rezultati T-testa za polne razlike na domene i ukupnom skoru CRIq upitnika (reskalirani).



Ilustracija 13. Vrednosti aritmetičkih sredina na subdomenima i ukupnom skoru CRIq po polu.

Starosne razlike u vrednostima indeksa kognitivne rezerve

Deskripcija ispitivanog uzorka po uzrasnim kategorijama prikazana je u Tabelama 10 i 11.

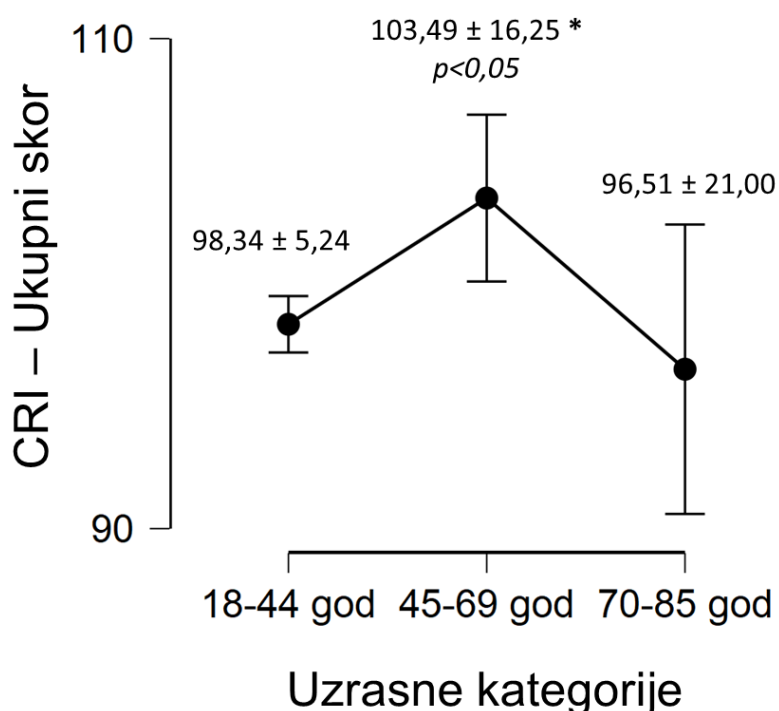
	Mladi (18-44 god)	Odrasli (45-69 god)	Stariji (70-85 god)
Broj ispitanika	82	90	51
Prosečna starost	31,74±8,42	58,34±7,55	74,86±4,36
Godine obrazovanja	14,73±2,40	14,21±3,12	12,68±7,83
Ukupan radni staž	8,18±8,46	31,11±12,56	36,71±16,39

Tabela 10. Deskriptivne karakteristike uzorka po starosnim kategorijama.

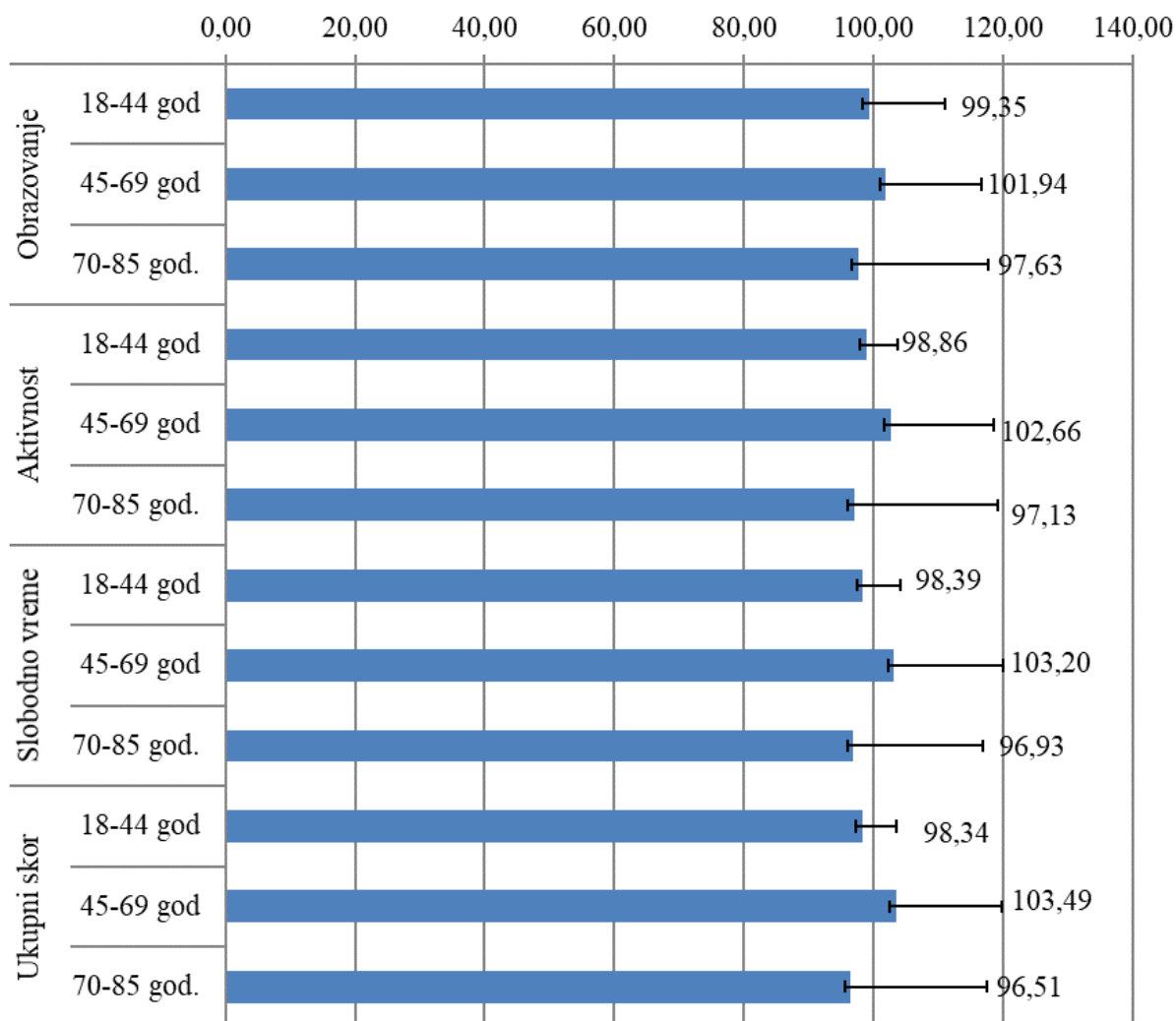
CRI	Uzrasne kategorije								
	Mladi (18-44 god)			Odrasli (45-69 god)			Stariji (70-85 god)		
	Muškarci N=35	Žene N=47	Ukupno N=82	Muškarci N=41	Žene N=49	Ukupno N=90	Muškarci N=26	Žene N=25	Ukupno N=51
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
CRI-Obrazovanje	100,74 (11,60)	98,31 (11,8)	99,35 (11,70)	102,35 (13,82)	101,59 (14,62)	101,94 (14,18)	105,56 (15,59)	89,37 (21,06)	97,63 (20,03)
CRI-Aktivnost	99,37 (4,58)	98,49 (5,12)	98,86 (4,89)	105,64 (18,03)	100,17 (13,52)	102,66 (15,88)	103,38 (18,91)	90,62 (23,41)	97,13 (21,99)
CRI-Slobodno vreme	98,51 (5,59)	98,30 (6,13)	98,39 (5,87)	104,11 (16,11)	102,45 (17,60)	103,20 (16,87)	96,31 (19,04)	97,58 (21,33)	96,93 (20,00)
CRI-Ukupni skor	98,68 (4,40)	98,09 (5,83)	98,34 (5,24)	105,39 (15,97)	101,90 (16,48)	103,49 (16,25)	98,89 (17,26)	94,03 (24,41)	96,51 (21,00)

Tabela 11. Starosne razlike na subdomenima i ukupnom skor u CRIq upitnika.

Jednofaktorskom analizom varijanse je ispitana razlika među ispitanicima različitih uzrasnih kategorija (3 grupe: 18-44 god., 45-69 god. i 70-85 god), u dobijenim vrednostima indeksa kognitivne rezerve na pojedinim subdomenima i ukupnom skoru. Dobijeni rezultati pokazuju da se beleže statistički značajne samo na subdomenu Slobodno vreme ($F(2, 220) = 3,697$; $p=0,026$), kao i ukupnom skoru na CRI upitniku ($F(2, 220) = 4,477$; $p=0,012$). Naknadna poređenja pomoću post-hoc LSD testa, kazuju da se, u slučaju subdomena Slobodno vreme beleži značajna razlika grupe ispitanika srednje starosne kategorije u odnosu na najmlađu starosnu kategoriju ($p=0,034$), kao i u odnosu na najstariju kategoriju ispitanika ($p=0,016$). Isti trend razlika beležimo i u odnosu na ukupni skor CRI upitnika (Ilustracija 14), gde se beleži statistički značajna razlika između ispitanika srednje starosne dobi u odnosu na preostala dve uzrasne kategorije, kategorije od 18-44 godine ($p=0,023$) i najstarije kategorije od 70-89 godina ($p=0,007$). Prosečni skorovi koje postižu ispitanici srednje starosne dobi na sve tri CRI mere su najviši, zatim slede ispitanici najmlađe starosne kategorije, dok najniže prosečne skorove ostvaruju ispitanici najstarije dobi (Tabela 11; Ilustracija 15).



Ilustracija 14. Razlike u vrednostima ukupnog skora CRI između različitih uzrasnih kategorija.



Ilustracija 15. Vrednosti aritmetičkih sredina na subdomenima i ukupnom skoru CRIq u odnosu na starost.

Kada se gleda pojedinačno u grupi muškaraca, dobijeni rezultati primenom ANOVE pokazuju da se ne beleže statistički značajne razlike između ispitanika tri starosne kategorije ni na jednom subdomenu Obrazovanje ($p=0,390$), Aktivnost ($p=0,200$) i Slobodno vreme ($p=0,072$), tako i na ukupnom skoru ($p=0,059$).

Na poduzorku žena, dobijeni rezultati Jednosmerne analize varijanse pokazuju da se beleže statistički značajne razlike između ispitanica tri starosne kategorije na subdomenu Obrazovanje ($F(2, 118) = 5,381$; $p=0,006$), i subdomenu Aktivnost ($F(2, 118) = 4,024$; $p=0,020$). Naknadna poređenja pomoću post-hoc LSD testa, kazuju da se,

u slučaju subdomena Obrazovanje ispitanici najstarije dobi statistički značajno razlikuju od preostale dve starosne kategorije, srednje dobi ($p=0,001$) i najmlađe dobi ($p=0,019$). U slučaju ovog subdomena ispitanici najstarije dobi postižu najniži skor, zatim slede ispitanici najmlađe starosne kategorije, dok najviši rezultat postižu ispitanici srednje kategorije. Kada je u pitanju prosečni skor na subdomenu Aktivnost, naknadna poređenja pomoću LSD testa pokazuju da se beleže statistički značajna razlike grupe ispitanika najstarije starosne kategorije u odnosu na preostale dve starosne kategorije, srednje dobi ($p=0,006$) i najmlađe dobi ($p=0,025$). Takođe i u slučaju ovog subdomena ispitanice najstarije dobi postižu najniži skor, zatim slede ispitanice najmlađe starosne kategorije, dok najviše rezultat postižu ispitanice srednje kategorije (Tabela 11).

Primenom t-testova za nezavisne uzorke u okviru tri uzrasne kategorije pojedinačno, procenjivane su polne razlike u postignuću na subdomene i ukupnom skoru CRI upitnika. Kada je u pitanju najmlađa starosna kategorija (18-44 god), dobijeni rezultati t-testa pokazuju da ne postoje statistički značajne polne razlike na subdomenim Obrazovanje ($t=0,929$; $p=0,356$), Aktivnost ($t=0,809$; $p=0,421$), Slobodno vreme ($t=0,154$; $p=0,878$), kao i ukupnom skoru na CRI upitniku ($t=0,505$; $p=0,615$).

Kada je u pitanju srednja starosna kategorija (44-69 god.), dobijeni rezultati t-testa pokazuju da u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (muškaraca i žena), ne postoje statistički značajne polne razlike na subdomenim Obrazovanje ($t=0,254$; $p=0,800$), Aktivnost ($t=1,643$; $p=0,104$), Slobodno vreme ($t=0,463$; $p=0,644$), kao i ukupnom skoru na CRI upitniku ($t=1,013$; $p=0,314$).

Kada je u pitanju najstarija kategorija ispitanika (70-85 god.), dobijeni rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (muškaraca i žena), statistički značajno razlikuju na subdomenima Obrazovanje ($t=3,128$; $p=0,003$) i Aktivnost ($t=2,145$; $p=0,037$). Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama može se videti da muškarci postižu viši prosečni skor na oba subdomena u odnosu na žene (Tabela 11).

3.1.4. DISKUSIJA PILOT ISTRAŽIVANJA

Teorijski koncept kognitivne rezerve je relativno nov pojam u neuronaukama (*Stern*, 2002.godina) a po originalnoj definiciji njegovog autora, odnosi se na efikasnije korišćenje neuralnih mreža ili, u slučaju potrebe, veću sposobnost angažovanja alternativnih neuralnih mreža (141). Obzirom na svetsku tendenciju produženja životnog veka, njen značaj je sve veći u vremenima koja dolaze te je važno pronaći pouzdani pokazatelj koji bi omogućio da se utvrdi postojanje rizika od demencije i drugih neurodegenerativnih bolesti za neku individuu. Ovo pilot istraživanje je za jedan od ciljeva imalo da na uzorku srpske populacije od 223 ispitanika različitog pola i uzrasta prikupi informacije o tome koliko često u životu su ispitanici učestvovali u kognitivno zahtevnim aktivnostima a kasnije da sve ove podatke pomoću statističkih postupaka iskaže kao indeks kognitivne rezerve (kroz ukupni skor i subdomene).

Budući da je ovo bila pilot studija, broj ispitanika koji je učestvovao je bio za polovinu manji od referentnih nacionalnih studija koje su se bavile ispitivanjem pouzdanosti i validacije CRIq upitnika na italijanskoj (251), grčkoj (258) i turskoj populaciji (257), dok je nešto veći u odnosu na prethodno pomenutu studiju validacije srpskog prevoda (260). Prosečna starost ispitanog uzorka ($52,34 \pm 18,46$ godina) je bila najbližnja originalnoj italijanskoj studiji ($50,21 \pm 19,62$) sa sličnom distribucijom u okviru pojedinih starosnih kategorija, dok su ostale rađene na nešto mlađem ispitivanom uzorku. U svim navedenim studijama, kao i u našoj, pokazana je negativna korelacija sirovog skora Obrazovanja sa godinama života što govori u prilog da ispitanici mlađeg uzrasta imaju i viši nivo obrazovanja što je posledica globalnog civilizacijskog napretka u dostupnosti obrazovanja. Sirovi skorovi ostala dva subdomena – Radna aktivnost i Slobodno vreme su u svim studijama pokazali statistički značajne pozitivne korelacije sa uzrastom – što je rezultat i ove pilot studije.

Rezultati ove pilot studije pokazuju da je pouzdanost srpskog prevoda CRIq upitnika nešto bolja ($\alpha=0,82$) nego kod originalnog italijanskog ($\alpha=0,62$), turskog ($\alpha=0,78$) i persijskog ($\alpha=0,76$ kod muških i $\alpha=0,79$ kod ženskih ispitanika) prevoda (251,257,261). Kada se posmatraju interkorelacije pojedinih sirovih skorova u našem istraživanju (Tabela 5), sve su bile pozitivnog smera i statistički značajne osim korelacije subdomena

Obrazovanje sa subdomenom Slobodno vreme ($r=0,069$; $p>0,05$). Nakon reskaliranja grubih skorova prema metodologiji navedenoj u Nuccijevom radu dobijene su pozitivne visoko statistički značajne korelacije ($p<0,001$) između svih skorova (Tabela 6), što je identično sa rezultatima prethodno pomenutih studija (251,257–259). Interkorelacije subdomena su nešto niže nego korelacije ukupnog skora sa pojedinim subdomenima, što je takođe u saglasnosti sa navedenim rezultatima. Korelacija ukupnog CRI skora sa subdomenom Slobodno vreme je nešto viša nego u originalnom Nuccijevom radu ($r=0,92$ vs. $r=0,72$) ali nešto niža nego u radu vezanom za validaciju srpskog prevoda upitnika gde je Pirsonov koeficijent korelacije iznosio 0,99. Ovakvi podaci potvrđuju prethodno dobijene rezultate da subdomen Slobodno vreme ima najveći uticaj na konačni rezultat indeksa kognitivne rezerve, te je za kompletno sagledavanje kognitivne rezerve nekog pojedinca neophodno imati u vidu vrednosti svih pojedinačnih subdomena (260).

Kada se posmatra ceo ispitivani uzorak, najzastupljenija je bila umerena vrednost indeksa kognitivne rezerve što je bio slučaj i u svim pojedinačnim uzrasnim kategorijama. U komparaciji sa rezultatima Nuccijeve i grčke studije u kojoj su utvrđene statistički značajno više vrednosti svih indeksa kognitivne rezerve kod ispitanika muškog pola (251,258), rezultati našeg istraživanja su ukazali da razlike postoje samo na nivou subdomena Obrazovanje i Radna aktivnost u korist muškaraca. Na našem ispitivanom uzorku, ispitanici muškog pola su u proseku imali jednu godinu obrazovanja više od ženskih a takođe su imali u proseku osam godina radnog staža više (tabela 2). Sve ovo je verovatan uzrok viših vrednosti subdomena Obrazovanje i Radna aktivnost kod ispitanika muškog pola u srpskoj populaciji. Subdomen Slobodno vreme nije ukazao na postojanje statistički značajnih polnih razlika kao ni u novijoj studiji na turskoj populaciji (257), a mogući razlog je taj što su muškarci više čitali novine, upravljali motornim vozilima, imali hobije i učestvovali u društvenim aktivnostima sa jedne strane, dok su se sa druge strane, žene duže bavile obavljanjem kućnih poslova i baštovanstvom, tako da se prilikom konačnog izračunavanja ovog subdomena ta razlika poništila. Budući da je prethodno pokazano da ovaj subdomen izuzetno značajno utiče na konačnu vrednost ukupnog indeksa na srpskom uzorku (260) (tabela 6), tu leži moguće objašnjenje za nepostojanje polnih razlika i u ukupnom indeksu CRIq.

Analiza dobijenih vrednosti prema uzrasnim kategorijama ukazuje da su ispitanici srednje starosne kategorije uvek imali sve domene više od ostalih starosnih kategorija, zatim slede ispitanici najmlađe starosne kategorije, dok su najniže skorove imali ispitanici najstarije dobi što je u saglasnosti sa rezultatima svih prethodno pomenutih studija (251,257–259). Međutim, statistički značajna razlika između uzrasnih kategorija u našem istraživanju je ustanovljena samo za ukupni skor (ilustracija 14) i Slobodno vreme.

Posmatrajući poduzorak žena u odnosu na različite starosne kategorije, ustanovljeno je da su žene koje su činile najstariju uzrasnu kategoriju (žene rođene u periodu 1935-1950. godine), imale i najniže vrednosti subdomena Obrazovanje i Radna aktivnost što je verovatno pokazatelj neravnopravnosti polova u doba kada su se one obrazovale i trebale da budu radno aktivne. Takođe se pokazalo da je ova grupa žena imala niže indekse i u odnosu na muškarce u okviru iste uzrasne kategorije.

3.1.5. ZAKLJUČCI PILOT ISTRAŽIVANJA

1. Potvrđena je pouzdanost srpskog prevoda Upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (CRIq), sa dobrom unutrašnjom konzistencijom.
2. Potvrđena je opravdanost primene Upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve kao korisnog mernog instrumenta, uz uvažavanje svih ispitivanih subdomena.
3. Utvrđivanjem vrednosti indeksa kognitivne rezerve omogućava se procena značaja individualnog životnog iskustva u prevenciji neurodegenerativnih oboljenja i otvaraju se nove mogućnosti primene kognitivnih i bihejvioralnih postupaka koji bi mogli da odlože razvoj ovih bolesti.

3.2. UVOD U METODOLOGIJU GLAVNOG ISTRAŽIVANJA

Nakon sprovedene pilot studije pristupilo se selekciji potencijalnih ispitanika metodom slučajnog izbora iz opšte populacije a koji su se dobrovoljno saglasili da učestvuju u ispitivanju. Svim potencijalnim ispitanicima je detaljno opisan razlog, značaj i način sprovođenja istraživanja. Objasnjeno im je da je njihova dobra volja da učestvuju u istraživanju, da ne mogu da očekuju nikakvu materijalnu ili drugu korist od toga, ali i da neće snositi nikakve negativne posledice ako odbiju da učestvuju u istom. Nakon što je ispitanik doneo odluku da prihvati učešće u ispitivanju, data mu je pisana informacija o istraživanju i saglasnost koju je bilo neophodno da potpiše.

Istraživanje je osmišljeno kao studija preseka a sprovedeno je u Laboratoriji za neurofiziološka istraživanja na Zavodu za fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu u periodu od 01.10.2020-31.05.2021. godine. Etička komisija Medicinskog fakulteta je dala odobrenje za sprovođenje ovog istraživanja. Koncipirano je tako da se na osobama starije životne dobi utvrdi značaj kognitivnih evociranih potencijala, kognitivne rezerve i kvaliteta spavanja kao neurofizioloških pokazatelja kognitivnog stanja. U naučnoj literaturi postoje različite uzrasne kategorizacije ali je stav Svetske Zdravstvene Organizacije da se u razvijenim zemljama starosna dob od 65 godina uzima kao granična dob između srednje i starije životne dobi što se obično poklapa i sa odlaskom osobe u penziju (262). U ovom istraživanju smo se i iz praktičnih razloga pridržavali ove uzrasne klasifikacije (koja je korišćena i u naučnim radovima sa sličnom tematikom, (263,264)) budući da je i u našoj državi starosna granica za odlazak u penziju 65. godina što predstavlja kritičan period u životu svakog pojedinca.

Prilikom izrade plana istraživanja, izvršeno je izračunavanje statističke moći testova koji bi se koristili prilikom obrade dobijenih podataka. Uz pomoć softvera Gpower urađena je analiza i izračunata je moć testa za datu veličinu uzorka, da bi se utvrdilo da li je uzorak od 100 ispitanika dovoljan da bi se uradili određeni statistički testovi, kao i korelaciona i regresiona analiza. Izračunata je moć testova za korelacionu analizu, jednosmernu analizu varijanse i za model višestruke regresije – t-test i F-test a dobijen je podatak da je moć svih testova zadovoljavajuća za uzorak od 100 ispitanika (Prilog 2).

Istraživanje je konačno sprovedeno na uzorku od ukupno 106 ispitanika (58 muškaraca i 48 žena) starosne dobi 65 - 80 godina ($72 \pm 4,46$ godina), koji su dobrovoljno pristali da učestvuju u ispitivanju. U okviru studija sa KEP, neka istraživanja koja su ispitivala podjednak broj desnorukih i levorukih osoba, ukazuju da zbog razlike u veličini corpus callosuma postoji i razlika u parametrima P300, odnosno da levoruke osobe ali i osobe ženskog pola zbog većeg žuljevitog tela imaju nešto kraću latenciju i veću amplitudu u odnosu na desnoruke osobe i osobe muškog pola (265). Novije studije potvrđuju da levoruke osobe zaista imaju veću amplitudu ali da ne postoji statistički značajna razlika u latenciji P300 talasa (266).

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su bili: ispitanici muškog i ženskog pola starosti 65 godina i više koji su potpisali informacioni pristanak i saglasnost za učestvovanje u istraživanju. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja su bili sledeći:

- neurološka oboljenja (demencija, epilepsija, neurodegenerativna oboljenja i druga koja bi mogla uticati na kognitivno stanje, preležani moždani udar, senzorna i/ili motorna afazija ili disfazija, poremećaji svesti i dr.);
- psihijatrijska oboljenja (depresivni poremećaj, anksioznost, shizofreni poremećaj, upotreba antidepresiva poslednje tri nedelje pre istraživanja);
- tumori mozga;
- oslabljen sluh;
- upotreba psihoaktivnih supstancija;
- operativni zahvat mesec dana pre istraživanja;
- ozbiljnija trauma glave u poslednjih šest meseci;
- metaboličke i infektivne bolesti koje utiču na rad centralnog nervnog sistema.

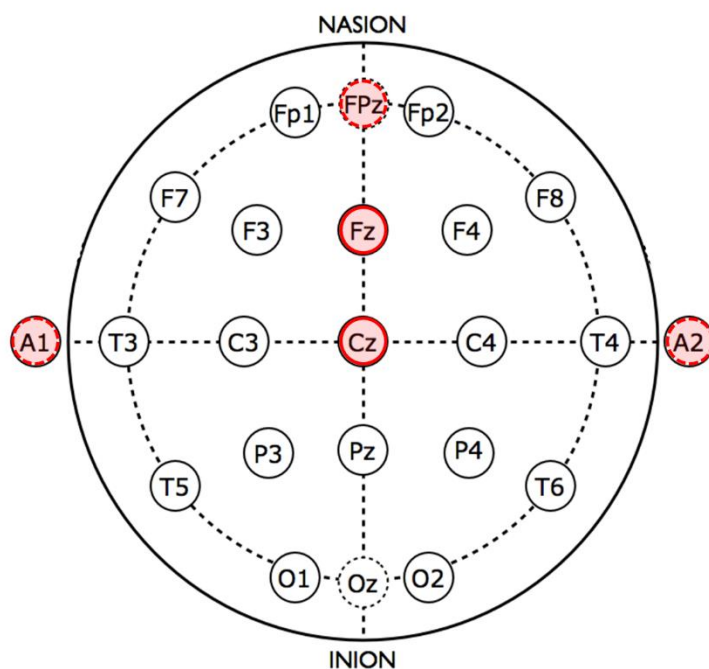
Korišćen je individualni pristup anketiranju i neurofiziološkom testiranju. Sva ispitivanja su vršena u prepodnevrim satima nakon dobro prospavane noći. Minimalno 12h pre dolaska na testiranje ispitanici nisu uzimali alkohol, kofeinske napitke niti psihoaktivne medikamente. Ispitanicima je napomenuto da to jutro pre testiranja ne konzumiraju ni cigarete.

Nakon obavljenog razgovora o samom istraživanju i potpisivanja informisane saglasnosti, pristupilo se anketiranju u vezi opšteg zdravstvenog stanja i ličnih navika ispitanika putem specijalnog upitnika (Prilog 3). Ovaj upitnik je pripremljen za svrhu istraživanja sa ciljem da se anamnestičkim putem dobiju informacije o životnim navikama potencijalnih ispitanika: konzumiranju kafe, cigareta, alkohola i eventualno psihoaktivnih supstancija, navikama spavanja, hroničnim oboljenjima, uzimanju medikamentozne ili nekih drugih vidova terapije, povredama glave, operacijama u opštoj anesteziji, traumatskim iskustvima, porođajima, poznavanju stranih jezika, stepenu obrazovanja, desnorukost/levorukost, samoizveštena telesna visina i masa kao i pitanje o eventualnoj promeni telesne mase u poslednjih šest meseci. Na osnovu analize ovog upitnika i kriterijuma za uključivanje i isključivanje su selektovani ispitanici koji su uključeni u dalje istraživanje.

3.3. REGISTRACIJA KOGNITIVNIH EVOCIRANIH POTENCIJALA

Potom se pristupilo registraciji kognitivnih evociranih potencijala (KEP) pomoću aparata KEYPOINT Portable firme *Medtronic*. Prethodno je ispitanicima detaljno opisano kako aparat funkcioniše, da metoda ispitivanja nije invazivna, da pregled nije neprijatan i šta se od njih očekuje da rade u toku pregleda, tj. da treba da pritisnu dugme na ručici aparata u momentu kada čuju određeni zvučni signal. Bioelektrična aktivnost mozga je registrovana pomoću zlatnih disk elektroda dijametra 10 mm, proizvođača *Natus*. Pre postavljanja elektroda, potrebna mesta na koži poglavine su očišćena i pripremljena pomoću abrazivnog *Nuprep* gela, a zatim su plasirane disk elektrode sa *Ten20* konduktivnom pastom. Elektrode su pričvršćene za svoja mesta pomoću *3M TransporeWhite* flastera. Elektrode su postavljane u centralnoj liniji skalpa, odnosno frontalno (Fz) i centralno (Cz) prema standardnom međunarodnom sistemu 10-20 za postavljanje EEG elektroda (Ilustracija 16), pri čemu su zabeležene vrednosti obima glave (mereno iznad glabele i nivoa ušnih školjki) kao i rastojanje od iniona do naziona. Referentnu elektrodu su predstavljale dve povezane elektrode koje su postavljene na

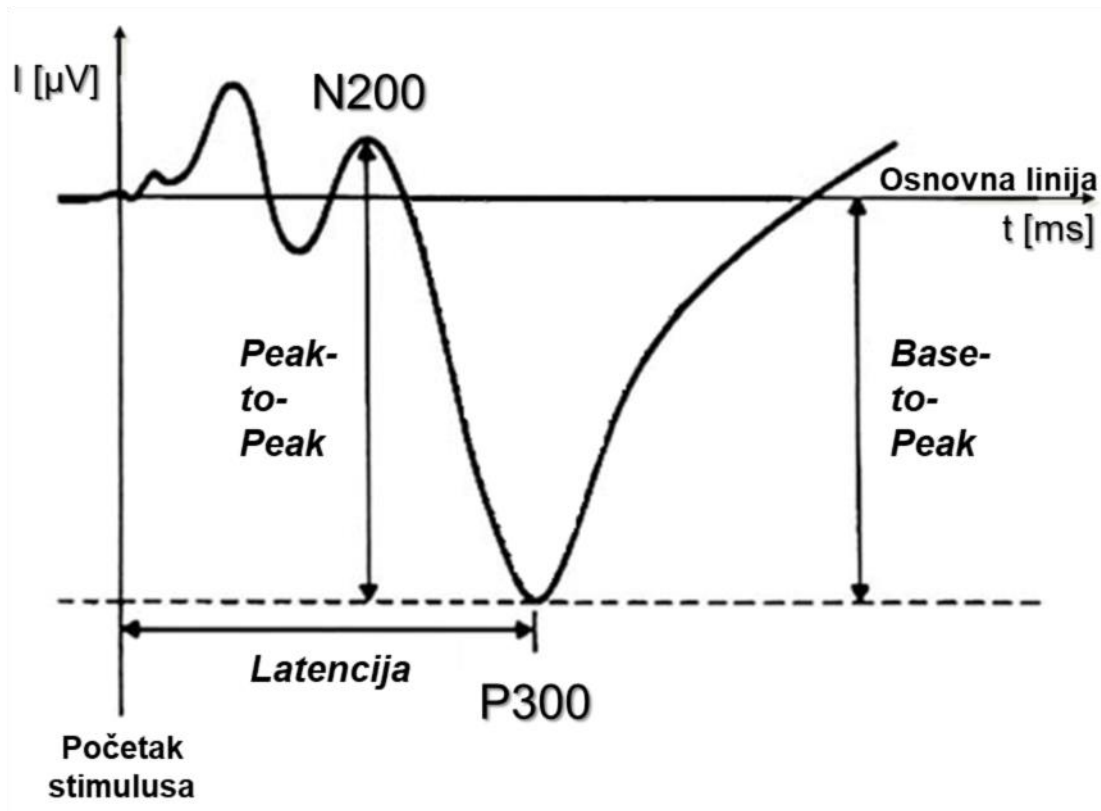
mastoidne procesuse, dok je elektroda za uzemljenje plasirana na Fpz mesto prema 10-20 sistemu. Proverom dobijenog otpora u softveru uređaja pre samog testiranja obezbeđeno je da impedancija bude manja od 5 k Ω . U slučaju da je dobijen veći otpor ispod neke elektrode, to mesto je iznova pripremljeno i ponovo su plasirane elektrode.



Ilustracija 16. Sistem 10-20 za postavljanje EEG elektroda. Posebno su naznačena mesta korišćena u aktuelnom istraživanju. Preuzeto i adaptirano sa: http://eegatlas-online.com/myapplications/images/MON/int10_20.png (267).

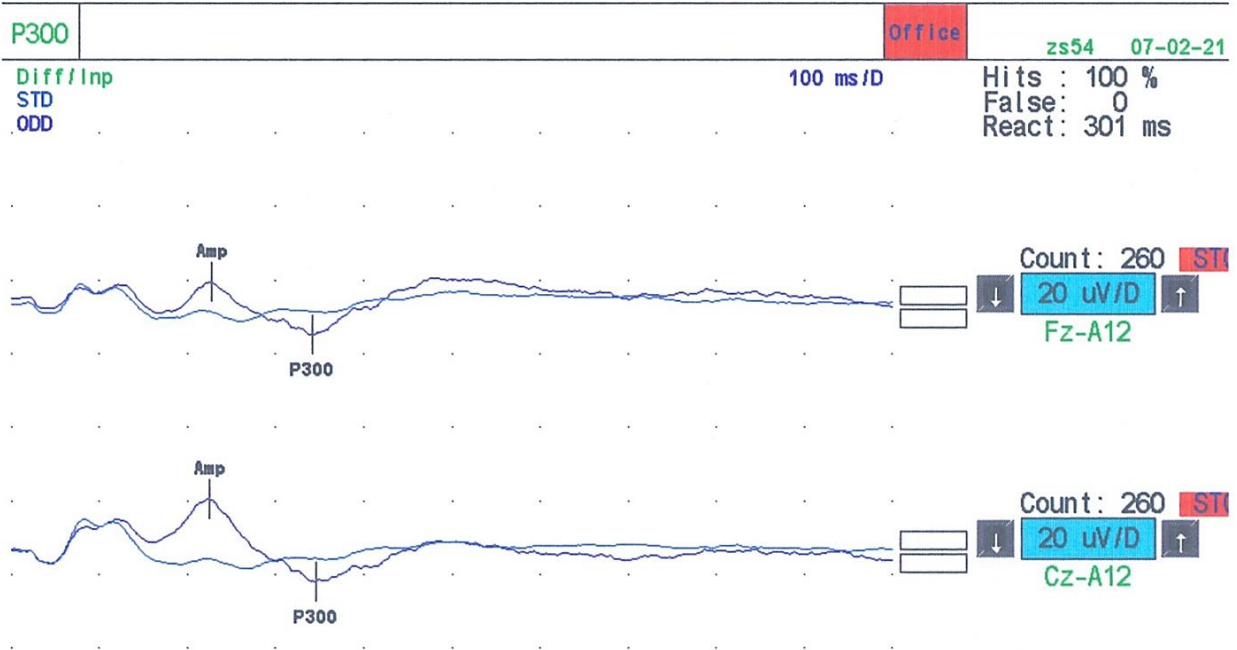
Prema preporukama za korišćenje P300 talasa u istraživanjima o kognitivnom starenju (268), date su smernice da bi ova istraživanja bilo poželjno raditi na velikim uzorcima (>80 ispitanika) sa jednakom ili umereno nejednakom raspodelom ispitanika po starosnim i polnim kategorijama. Takođe je data preporuka da je za proučavanje kognitivnog starenja bolje koristiti auditivnu oddball paradigmu koja je zasnovana na dva stimulusa od kojih je verovatnoća target stimulusa 20%, te je pokazano da ovako metodološki isplanirano istraživanje daje manju varijabilnost rezultata (126). U skladu sa

tim preporukama, za registraciju KEP u našem istraživanju korišćena je klasična auditivna „oddball“ paradigma od 80% non-target i 20% target stimulusa. Tonovi su bili intenziteta 90 dB a ispitanicima su prezentovani binauralno pomoću slušalica koje dolaze u sastavu samog uređaja u nepravilnim, randomiziranim vremenskim intervalima. Ispitanici su imali zadatak da ignorišu non-target zvučne stimulse visine 1000 Hz a prilikom registracije ciljanih, target stimulusa visine 2000 Hz imali su zadatak da svojom dominantnom rukom pritisnu dugme na specijalnoj dršci aparata. Prostorija u kojoj je vršeno ispitivanje je bila zamračena, ispitivanje se sprovodilo u prijatnom sedećem položaju sa otvorenim očima i fiksiranim pogledom. Ispitanicima je savetovano da što manje pokreću očne jabučice i da što manje trepću. Pre samog testiranja, izvršeno je probno testiranje tokom kojeg je osoba upoznata sa kvalitetom zvučnog stimulusa koji je potrebno da registruje. Potom je tokom samog testiranja emitovan niz od ukupno 260 tonova u intervalima prosečnog trajanja dve sekunde (ne kraće od jedne), sa ciljem da se izbegne habituacija. Redosled tonova određuje softver uređaja po randomiziranom principu za svako snimanje zasebno. Verovatnoća pojavljivanja ciljnog (*target*) stimulusa je iznosila 20%. Registrovani signali su pojačani i filtrirani od strane samog uređaja. Iznad svake od registrujućih elektroda je registrovano 1000 milisekundi bioelektričnih aktivnosti nakon oba zvučna stimulusa, a zatim se softverskom analizom i metodom usrednjavanja (koje poseduje aparat) pristupilo određivanju parametara P300 talasa koji predstavlja najvišu pozitivnu defleksiju u intervalu od 250 – 500 milisekundi i to pojedinačno za svaku elektrodu (107). U slučaju da su u tom vremenskom intervalu identifikovana dva vrha koji bi odgovarali P300a i P300b talasu, uvek je beležena vrednost poslednjeg. Na ovaj način je dobijen parametar latencije P300 talasa. Budući da i talas N200 učestvuje u kognitivnoj obradi stimulusa (269), amplituda P300 talasa je određena na dva načina što je predstavljeno na Ilustraciji 17: kao **apsolutna** (tzv. „*base-to-peak*“ amplituda koju izračuna softver uređaja čim se postavi marker na mesto najviše pozitivne defleksije P300 talasa) i kao **relativna** (tzv. „*peak-to-peak*“ amplituda koja se dobija kada se dodatnim markerom Amp odredi vrh N200 talasa).



Ilustracija 17. Načini određivanja amplitude P300 talasa. Preuzeto i adaptirano od: Nash, Fernandez (122).

Zadatak ispitanika je bio da pritisne dugme na ručici svaki put kada registruje ciljni zvučni signal iz aparata, a pri tome je softver registrovao još i izbornu reakciono vreme u milisekundama, procenat tačnih pogodaka („Hits“) kao i ukupan broj greškom stisnutog tastera („False“). N200 i P300 talasi nastaju samo nakon detekcije ciljanog stimulusa i ti parametri se potom markiraju na usrednjenoj krivi ciljnog tona (ODD kriva na ilustraciji 18). Analizom KEP ispitanika sa pomenute ilustracije, latencija P300 iznad Fz je iznosila 339 milisekunde a iznad Cz 343 milisekunde. Ispitanik je imao 100% pogodaka, nije imao grešaka na testiranju a izbornu reakciono vreme je iznosilo 301 milisekunda. Sa ilustracije može da se uoči da se jasno izdvaja kriva ciljnog tona (ODD) u odnosu na krivu standardnog tona (STD) kao i to da je relativna amplituda (peak-to-peak) nešto veća nad Cz elektrodom (22,4 μV u odnosu na 14,3 μV iznad Fz).



Ilustracija 18. Prikaz radnog interfejsa i markiranja KEP od interesa (marker Amplitude je postavljen na vrh N200 talasa da bi se odredila relativna amplituda P300 talasa).

3.4. MONTREALSKA PROCENA KOGNICIJE (MoCA TEST)

Nakon neurofiziološkog testiranja kognitivnih evociranih potencijala, pristupilo se proceni kognicije pomoću MoCA testa (Prilog 4). *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA test) (270) je test koji obuhvata više kognitivnih domena: pažnju, koncentraciju, egzekutivne funkcije, memoriju, jezik, vizuelno-konstruktivne sposobnosti, konceptualizaciju, računanje i orijentaciju. Test je preveden i na srpski jezik (271) i namenjen za brzu procenu kognicije (10-12 minuta). Pokazano je da MoCA poseduje superiornije psihometrijske karakteristike u poređenju sa mini-mental skalom kao i veću dijagnostičku tačnost u diskriminaciji blagog kognitivnog poremećaja od Alchajmerove bolesti (272). Prvobitna svrha ovog testa je bila da se koristi kao klinički instrument za skrining blagog kognitivnog poremećaja i rane demencije, ali se pokazao i kao veoma

koristan u proceni kognicije pri evaluaciji statusa bolesnika pri kliničkom i istraživačkom radu. Najviši mogući skor iznosi 30 poena a rezultat veći ili jednak od 26 se smatra za normalno kognitivno funkcionisanje. Moguće je proceniti pojedine kognitivne domene. Tako se kratkoročna memorija (ukupno 5 poena) procenjuje na osnovu odgođenog prisećanja pet reči za koje je ispitanik imao dva pokušaja da nauči tokom samog testa. Egzekutivne funkcije se procenjuju na osnovu zbira više pojedinačnih zadataka: test alterniranog povezivanja (koji zapravo predstavlja modifikovanu formu testa crtanja traga i nosi 1 poen), test fonemske fluentnosti (1 poen), kao i test apstraktnog mišljenja (2 poena). Vizuospacijalne sposobnosti se procenjuju korišćenjem testa crtanja sata (3 poena) i trodimenzionalne kocke (1 poen). Budući da ovi zadaci zahtevaju povezivanje pojedinih delova u neku koherentnu celinu, pravilnije bi bilo nazvati ih vizuokonstruktivne sposobnosti ali ćemo u daljem tumačenju i analizama koristiti originalnu terminologiju autora. Jezik se procenjuje u okviru zadatka za imenovanje manje poznatih životinja (3 poena), ponavljanjem dve rečenice sa komplikovanom sintaksom (2 poena) i prethodno pomenutim testom fonemske fluentnosti. Pažnja, koncentracija i radna memorija se procenjuju na osnovu zadatka produžene pažnje (detekcija ciljnog slova, 1 poen), testa serijskog oduzimanja (3 poena) i testa ponavljanja brojeva u napred i u nazad (po 1 poen). Vremenska i prostorna orijentacija se određuju pitanjima o trenutnom mestu i vremenu (6 poena). Prema uputstvu autora, ukoliko je ispitanik imao 12 ili manje godina obrazovanja, dodavao se po jedan poen tako da je maksimalan broj poena iznosio 30.

Prema podacima iz originalnog rada, *cutoff skor* za postavljanje sumnje na blag kognitivni poremećaj (BKP) je postavljen na vrednosti niže od 26. Naknadne studije pokazuju da ovo dovodi do mnogo lažno pozitivnih nalaza, pogotovo kod osoba starije životne dobi ili kod osoba sa nižim nivoom obrazovanja (273). Predlaže se novi *cutoff* rezultat od 23 poena koji se pokazao da je dijagnostički najtačniji čime se i drastično smanjuje broj lažno pozitivnih nalaza (274). Druge studije takođe predlažu nižu liniju razdvajanja pa se tako granica za BKP postavlja još niže, na 22 poena a ispod 17 poena granica za demenciju (272).

3.5. UPITNIK ZA PROCENU INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE (CRIq)

Nakon sprovedenog MoCA testa, pristupilo se popunjavanju Upitnika za procenu indeksa kognitivne rezerve (*Cognitive Reserve Index Questionnaire*, CRIq) (251) koji je prethodno detaljno opisan u pilot istraživanju.

3.6. PITSBURŠKI INDEKS KVALITETA SPAVANJA (PSQI)

Pitsburški indeks kvaliteta spavanja (*Pittsburg Sleep Quality Index*, PSQI) (275) je upitnik kojim se procenjuje kvalitet spavanja tokom prethodnih mesec dana a sastoji se iz 19 pitanja, koja se odnose na 7 komponenti spavanja: subjektivni kvalitet spavanja, latencija spavanja, trajanje spavanja, efikasnost spavanja, smetnje spavanja, upotreba lekova za spavanje i disfunkcionalnost tokom dnevne budnosti. Ispitanik daje svoje odgovore na Likertovoj skali od 0-3 ispitaničar za svako pitanje a potom se prema uputstvu autora iz originalnog rada izračunava svaka od 7 komponenti pojedinačno. Zbrajanjem vrednosti pojedinih komponenti se dobija ukupan PSQI skor koji predstavlja njihovu sumu. Kreće se u rasponu od 0-21 pri čemu skor veći ili jednak od 5 ukazuje na slab kvalitet spavanja. Osim pitanja čiji rezultat ulazi u konačni skor, postoje i pitanja na koja odgovara druga osoba koja spava u istoj prostoriji sa ispitanikom, najčešće bračni partner ili član porodice. Odgovori na ova dodatna pitanja imaju klinički značaj i nisu korišćena u analizi ove disertacije, budući da mnogi ispitanici nisu imali bračnog partnera ili on nije bio prisutan na testiranju. Radi se o upitniku koji se u naučnim istraživanjima najčešće koristi za procenu kvaliteta spavanja (276), a preveden je i validiran na srpskom jeziku (277). Na kraju upitnika je dodato pitanje u skladu sa prijavom teme ove doktorske disertacije, na koje su ispitanici trebali da odgovore da li su imali probleme sa spavanjem koji su trajali barem šest meseci u nekom od ranijih perioda života: do svoje 20.godine, 20-39.godine, 40-64.godine ili u periodu posle 65.godine života. Radi prikupljanja preciznijih podataka i eventualnih poteškoća samih ispitanika u popunjavanju PSQI

upitnika, autor ove disertacije je putem intervjua prikupljao odgovore na pitanja iz upitnika (Prilog 5).

3.7. METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA

Za statističku obradu podataka koristili su se kompjuterski programi EXCEL 2016, SPSS 23.0, JASP 0.16.0.0 i Gpower 3.1.9.2. Podaci su prikazani tabelarno i grafički. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama, korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Metode deskriptivne statistike upotrebljene su za određivanje mera centralne tendencije (aritmetička sredina), mera varijabiliteta (standardna devijacija) i ekstremnih vrednosti (minimum i maksimum) posmatranih numeričkih obeležja. U okviru komparativne statistike korišćene su sledeće tehnike: Studentov t-test za nezavisne uzorke, ANOVA test, Pirsonov koeficijent linearne korelacije i Multipla regresiona analiza. Kod izvesnog broja varijabli, iako su korišćene mere zadovoljavale kriterijum kontinuirane (numeričke) varijable, ograničena veličina uzorka ili odstupanje od normalne raspodele dozvolila je korišćenje neparametrijskih metoda. U slučaju tih varijabli, za testiranje razlika dva nezavisna uzoraka korišćen je Man-Vitnijev U test (neparametrijska zamena za t-test za nezavisne uzorke), dok se za utvrđivanje povezanosti između korišćenih mera koristio Spirmanov koeficijent rang korelacije. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0.05$) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ($p < 0.01$) (razlika statističkih parametara veoma značajna).

Rezultati

4. REZULTATI

4.1. OPIS STRUKTURE ISPITANIKA

Uzorak je činilo ukupno 106 ispitanika iz opšte populacije uzrasta 65 do 80 godina koji nisu imali prisutan ni jedan kriterijum za isključenje u istraživanje. Nešto veći procenat uzorka su činili muškarci (58 ili 54,7%). Prosečna starost uzorka je iznosila 72,0 godina (SD=4,48). Kada su u pitanju starosne kategorije najveći procenat ispitanih, njih oko 44% je pripadalo kategoriji starosti od 65-70 godina (Tabela 12). Prosečna starost ove starosne kategorije je iznosila M=67,83 (SD=1,71). Pregledom Tabele 13, može se uočiti da najveći procenat ispitivanog uzorka ima završenu srednju školu (oko 46%), a zatim podjednak broj ispitanika višu i visoku stručnu spremu. Kada je u pitanju varijabla godine školovanja, raspon se kretao u intervalu od 4 do 25 godine, a prosečan broj godina obrazovanja iznosi M=13,46 (SD=3,26). Kada je u pitanju broj dece, najveći procenat ispitanih, njih oko 65%, je navelo da ima dvoje dece. Na pitanje „Koliko jezika ste usvojili unutar porodice?“, svega 14% ispitanih navodi dva ili tri jezika. Kada su u pitanju strani jezici, oko 40% njih govori jedan strani jezik, a isto toliko njih navodi da ne govori drugi jezik sem maternjeg a oko 20% govori 2 ili više jezika.

	<i>Svi</i>	<i>65-70 godina</i>	<i>71-75 godina</i>	<i>76-80 godina</i>
<i>Broj ispitanika</i>	106	47	31	28
<i>Procenat</i>	100%	44,34%	29,25%	26,41%
<i>Prosečna starost</i>	72,00±4,48	67,83±1,71	72,81±1,42	78,11±1,13

Tabela 12. Deskripcija uzorka prema starosti.

Pol		
	muškarci	58 (54,7%)
	žene	48 (45,3%)
Nivo obrazovanja		
	Osnovna škola i nezavršena	9 (8,5%)
	Srednja škola	4 (46,2%)
	Viša škola	23 (21,7%)
	Fakultet	23 (21,7%)
	Doktorat/Specijalizacija	2 (1,9%)
Godine obrazovanja		
	raspon	4-25 god.
	(M; SD)	13,46 (3,26)
Broj dece		
	0	6 (5,7%)
	1	22 (20,8%)
	2	69 (65,1%)
	3	9 (8,5%)
Koliko jezika ste usvojili unutar porodice? (maternji)		
	1	91 (85,8%)
	2	13 (12,3%)
	3	2 (1,9%)
Poznavanje stranih jezika		
	0	42 (39,6%)
	1	42 (39,6%)
	2	21 (19,8%)
	3	1 (0,9%)

Tabela 13. Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka.

Prema podacima iz Tabele 14. vidi se da su na ispitanom uzorku, gotovo svi ispitanici, njih oko 97%, desnoruki. Kada je u pitanju visina, prosečna visina je iznosila $M=170,9$ cm ($SD=9,80$), dok je težina iznosila $M=80,04$ kg ($SD=14,46$). Indeks telesne mase se kretao u rasponu od 18 do 39 kg/m^2 , pri čemu je prosečan BMI iznosio $M=27,27$ kg/m^2 ($SD=3,65$). Podeljeno u kategorije, gojaznih ($BMI \geq 30 kg/m^2$) je bilo oko 24% ispitanih. Na pitanje „Da li ste imali promenu telesne težine u poslednjih 6 meseci?“,

potvrđan odgovor je dalo oko 20% ispitanih. Kada su u pitanju hronične bolesti, najveći procenat ispitanih navodi hipertenziju (oko 33% ispitanika), aritmiju (oko 10%), benignu hiperplaziju prostate (9%) i dijabetes melitus (oko 7%).

Dominantna ruka	<i>desna</i>	103 (97,2%)
	<i>leva</i>	3 (2,8%)
Visina (cm)	<i>raspon</i>	144-192 cm
	<i>(M; SD)</i>	170,99 (9,80)
Težina (kg)	<i>raspon</i>	49-120 kg
	<i>(M; SD)</i>	80,04 (14,46)
BMI (kg/m²)	<i>raspon</i>	18,82-39,25
	<i>(M; SD)</i>	27,27 (3,65)
BMI kategorija	<i><30</i>	81 (76,4%)
	<i>≥30</i>	25 (23,6%)
Promena telesne težine u poslednjih 6 meseci	<i>ne</i>	85 (80,2%)
	<i>da</i>	21 (19,8%)
Obim glave (cm)	<i>raspon</i>	51,2-61,5
	<i>(M; SD)</i>	56,61 (2,16)
Inion Nasion rastojanje (cm)	<i>raspon</i>	28-37
	<i>(M; SD)</i>	33,25 (1,81)
Hronične bolesti	<i>hipertenzija</i>	68 (33,17%)
	<i>aritmija</i>	20 (9,76%)
	<i>benigna hiperplazija prostate</i>	18 (8,78%)
	<i>dijabetes melitus</i>	15 (7,32%)
	<i>diskopatija</i>	13 (6,34%)
	<i>gonartroza</i>	7 (3,41%)
	<i>hiperlipoproteinemija</i>	5 (2,44%)

Tabela 14. Antropometrijski podaci i prisustvo najčešćih hroničnih bolesti.

Prema navodu ispitanika, njih oko 69% je nekada u životu imalo opštu anesteziju, a najčešće je to bila jedna opšta anestezija (oko 41%). Njih oko 9% je izjavilo da je ranije u životu imalo ozbiljniju povredu glave, dok je traumatsko iskustvo tokom proteklih 6 meseci imalo 6,6% ispitanika. Oko 90% ispitanika navodi da redovno konzumira kafu. Ispitanici su u proseku konzumirali $1,90 \pm 0,66$ (M \pm SD) kafa dnevno (raspon od pola šoljice kafe do ukupno tri kafe na dan). U ispitivanom uzorku oko 15% ispitanika su pušači, dok je prosečan broj popušanih cigareta dnevno iznosio $M=16,78 \pm 11,48$ (raspon od 3-50). Od ukupnog broja ispitanih, njih 48%, navodi da povremeno konzumira alkohol.

Opšta anestezija		
	ne	33 (31,1%)
	da	73 (68,9%)
Broj opštih anestezija		
	1	43 (40,6%)
	2	17 (16,0%)
	3	10 (9,4%)
	4	2 (1,9%)
	5	1 (0,9%)
Trauma glave ranije u životu		
	ne	96 (90,6%)
	da	10 (9,4%)
Traumatsko iskustvo u proteklih 6 meseci		
	ne	99 (93,4%)
	da	7 (6,6%)
Kafa		
	ne	11 (10,4%)
	da	95 (89,6%)
Broj popijenih kafa		
	raspon	0,5-3
	(M; SD)	1,90 (0,66)
Pušač		
	ne	90 (84,9%)
	da	16 (15,1%)
Alkohol		
	ne konzumira	55 (51,9%)
	konzumira	51 (48,1%)

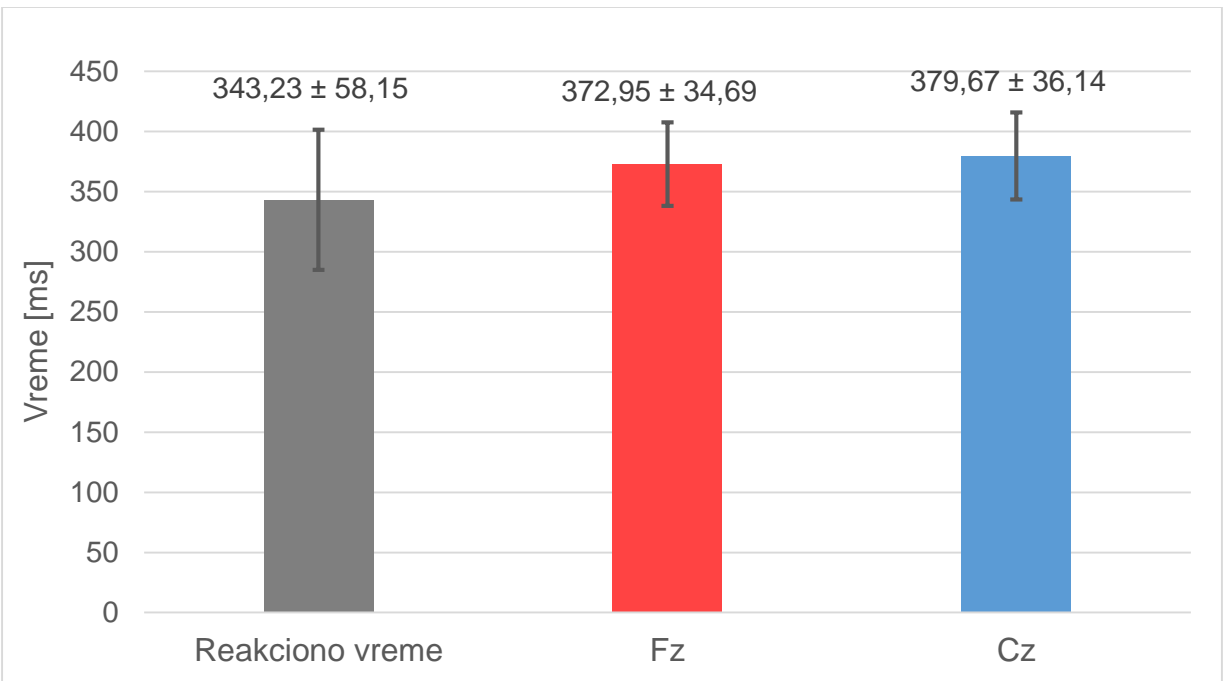
Tabela 15. Anamnestički podaci sa opšteg upitnika.

4.2. PARAMETRI KOGNITIVNO-EVOCIRANIH POTENCIJALA

Kao što se vidi iz Tabele 16. sprovedena analiza ukazuje da za većinu parametara P300 talasa karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu vrednosti Skjunisa i Kurtosisa (vrednosti iznad $\pm 2,0$). Odstupanje od normalne raspodele se beleži u slučaju sledećih parametara: procenat tačnih odgovora, broj pogrešnih odgovora, kao i relativna i apsolutna amplituda P300 iznad Fz elektrode. Uredni prikaz prosečnih vrednosti reakcionog vremena, Fz i Cz latencije prikazan je na Ilustraciji 19.

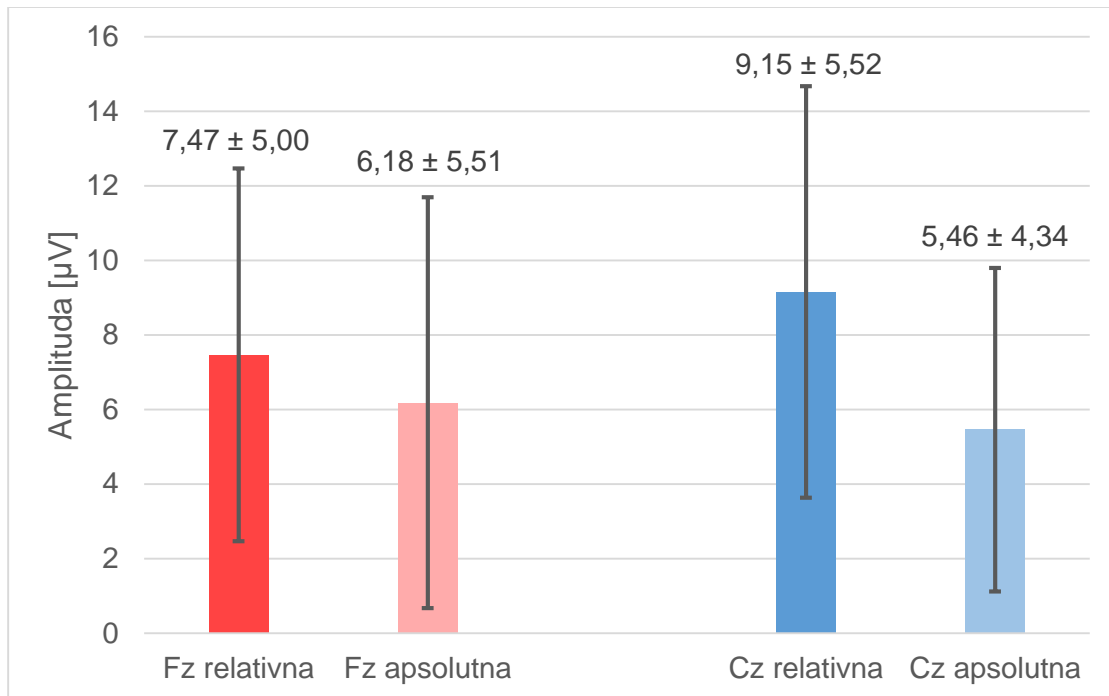
P 300		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
Procenat tačnih odgovora		79,0	100,0	97,81	3,59	-3,16	13,11
Broj pogrešnih odgovora		0,0	18,0	3,32	3,13	1,69	4,21
Reakciono vreme (ms)		251,0	515,0	343,23	58,15	,772	,285
Latencija (ms)	Fz	283,0	479,0	372,95	34,69	,086	1,05
	Cz	283,0	499,0	379,67	36,14	,238	,732
Amplituda (μV)	Fz relativna	0,2	35,5	8,33	6,62	1,77	3,67
	Fz apsolutna	0,2	34,6	7,00	6,90	2,10	4,96
	Cz relativna	0,3	30,6	9,15	5,52	,955	1,51
	Cz apsolutna	0,1	21,4	5,46	4,34	1,20	1,43

Tabela 16. Deskriptivna statistika za parametre P300. Nakon isključenja četiri autlajera U Fz realtivnim i apsolutnim amplitudama, dobijene su vrednosti sa Ilustracije 20.



Ilustracija 19. Prosečne vrednosti reakcionog vremena i latencija nad Fz i Cz elektrodom za sve ispitanike.

Sa vrednostima varijabli koje su značajno odstupale od normalne distribucije i koje bi zbog svoje veličine uticale na rezultate korišćenih testova (autlajeri za Fz apsolutnu i relativnu amplitudu), poštovala su se uobičajena pravila statistike pri analizi i daljoj obradi podataka. Prosečne vrednosti korigovanih parametara koji su korišćeni u svim kasnijim analizama prikazane su na Ilustraciji 20.



Ilustracija 20. Prosečne vrednosti ($M \pm SD$) relativnih i apsolutnih amplituda dobijenih u istraživanju.

		Arit. sredina	Std. devijacija	Mediana	t/U	df	p-nivo
Reakciono vreme	<i>muško</i>	337,84	58,83	326,0	-1,048	104	,297
	<i>žensko</i>	349,73	57,25	350,5			
Procenat tačnih odgovora**	<i>muško</i>	98,26	2,52	100,0	1241,0	104	,303
	<i>žensko</i>	97,27	4,53	98,0			
Broj pogrešnih odgovora**	<i>muško</i>	3,26	3,19	3,0	1363,5	104	,855
	<i>žensko</i>	3,40	3,09	2,0			
Fz latencija	<i>muško</i>	373,83	32,99	371,5	,284	104	,777
	<i>žensko</i>	371,90	36,96	376,0			
Fz relativna amplituda	<i>muško</i>	7,03	4,50	6,50	-,622	99	,535
	<i>žensko</i>	7,62	5,02	6,80			
Fz apsolutna amplituda	<i>muško</i>	6,02	4,82	4,7	,299	99	,766
	<i>žensko</i>	5,73	4,69	4,4			
Cz latencija	<i>muško</i>	380,95	35,97	379,0	,399	104	,691
	<i>žensko</i>	378,13	36,67	381,0			
Cz relativna amplituda	<i>muško</i>	9,51	5,67	8,9	,736	104	,463
	<i>žensko</i>	8,71	5,36	6,9			
Cz apsolutna amplituda	<i>muško</i>	5,69	3,88	4,5	,589	104	,557
	<i>žensko</i>	5,19	4,87	4,1			

**Man-Vitnjev U test; muškarci N=58, žene N=48.

Tabela 17. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke- aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Kao što se vidi iz Tabele 17. rezultati t-testa za nezavisne uzorke pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (muškaraca i žena), ne razlikuju statistički značajno ni na jednom od ispitivanih parametara P300 talasa.

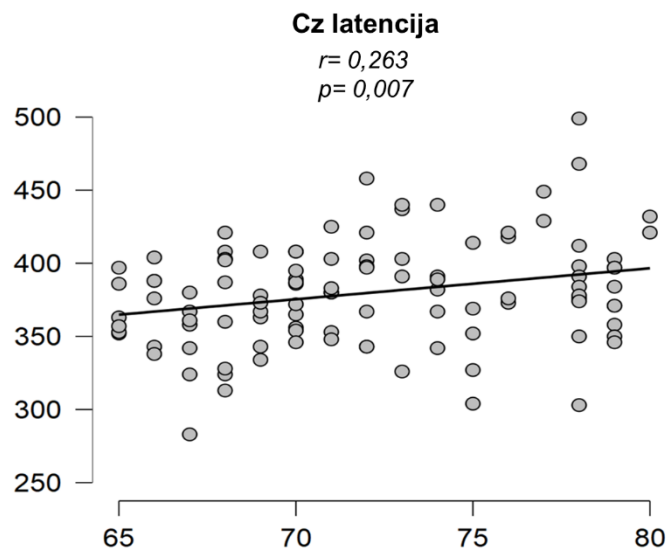
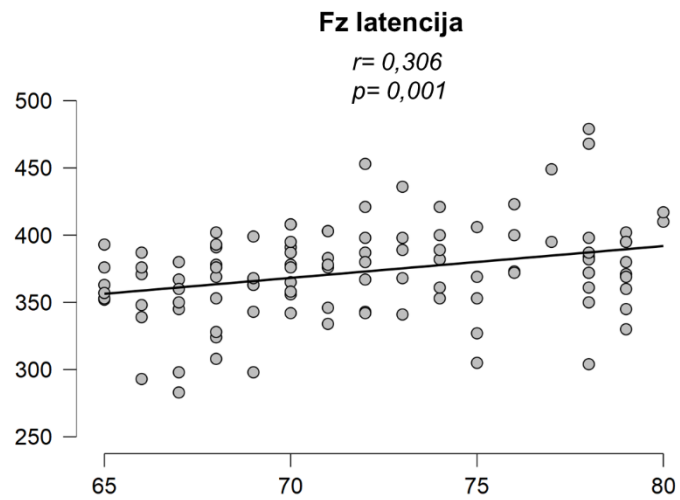
Parametri P300	Starost
Reakciono vreme	,308**
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	-,298**
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	,176
Fz latencija	,306**
Fz relativna amplituda	-,247**
Fz apsolutna amplituda	-,181
Cz latencija	,263**
Cz relativna amplituda	-,349***
Cz apsolutna amplituda	-,212*

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$ ⁺⁺ *Spirmanov koeficijent rang korelacije.*

Tabela 18. Koeficijenti korelacije P300 parametara i starosti ispitanika i nivo značajnosti.

Kao što se vidi iz Tabele 18. kada je u pitanju veza P300 parametara i starosti ispitanika beleži se postojanje statistički značajnih korelacija. Dobijene statistički značajne korelacije su umerenog do niskog intenziteta. Sa varijablama reakciono vreme i obe latencije (Fz i Cz), dobijene veze su pozitivnog smera, što upućuje na to da stariji ispitanici imaju i produžene latencije i reakciono vreme (Ilustracija 21). S druge strane, sa varijablama Fz relativna amplituda i obe Cz amplitude, starost beleži negativnu korelaciju što govori u prilog niže amplitude kod starijih ispitanika i obrnuto, više amplitude u slučaju mlađih ispitanika u okviru ispitivanog uzorka (Ilustracija 22).

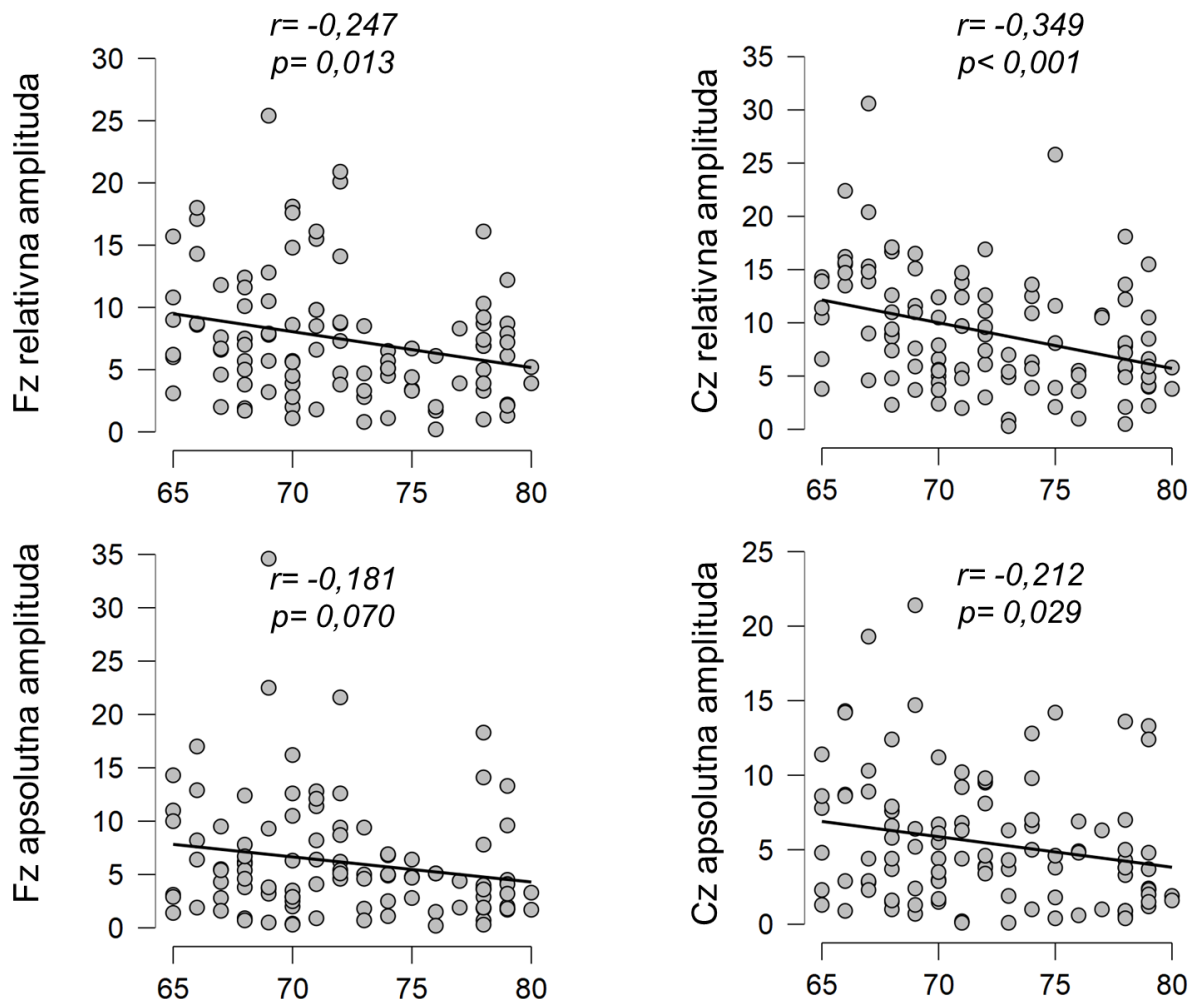
Primenom linearne regresije dobijeni su podaci iz Tabele 19.



Ilustracija 21. Pirsonov koeficijent korelacije starosti ispitanika i Fz i Cz latencija, sa istaknutim nivoom statističke značajnosti.

Latencija	r	p	intercept [ms]	nagib [ms/god]
Fz	0,306	0,001	202,362	2,369
Cz	0,263	0,007	227,318	2,116

Tabela 19. Dobijeni parametri regresijske krive za Fz i Cz latenciju.



Ilustracija 22. Pirsonov koeficijent korelacije starosti ispitanika i Fz i Cz relativnih i apsolutnih amplituda, sa istaknutim nivoom statističke značajnosti.

Sa Ilustracije 22. se može uočiti da postoji statistički značajna povezanost starosti ispitanika sa Fz i Cz relativnim amplitudama, kao i statistički značajna povezanost Cz apsolutne amplitude, dok povezanost Fz apsolutne amplitude sa starošću nije bila statistički značajna ($r=-0,181$, $p=0,070$).

Prikaz prosečnih vrednosti parametara kognitivnih evociranih potencijala sa standardnim devijacijama podeljenih prema starosnim kategorijama nalazi se u Tabeli 20.

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	ANOVA				
	65-70 godina	71-75 godina	76-80 godina	F/H*	p	df Star.gr.	df Residual	Post Hoc
Reakciono vreme	320,98±42,39	358,16±70,26	364,04±55,11	6,966	0,001	2	103	<i>I i II</i> <i>I i III</i>
Procenat tačnih odgovora*	98,81±1,97	97,93±2,98	96,00±5,34	11,06	0,004	2	103	<i>I i III</i>
Broj pogrešnih odgovora*	2,74±2,25	3,61±3,52	3,96±3,82	1,573	0,455	2	103	-
Fz latencija	361,23±30,19	377,81±33,16	387,25±37,77	5,860	0,004	2	103	<i>I i III</i>
Fz relativna amplituda	8,09±4,78	7,41±5,23	5,84±3,74	1,958	0,147	2	98	-
Fz apsolutna amplituda	6,27±5,07	6,56±4,40	4,54±4,45	1,558	0,216	2	98	-
Cz latencija	368,96±29,49	383,06±37,54	393,89±40,11	4,676	0,011	2	103	<i>I i III</i>
Cz relativna amplituda	10,93±5,74	8,43±5,42	6,94±4,27	5,373	0,006	2	103	<i>I i III</i>
Cz apsolutna amplituda	6,18±4,89	5,59±3,77	4,11±3,72	2,056	0,133	2	103	-

*Kruskal Volisov H test; Posthoc-Dwass-Steel-Critchlow-Fligner

Tabela 20. Prosečne vrednosti parametara KEP-a. Takođe su prikazani rezultati ANOVA i Kruskal Volisovog testa između tri starosne kategorije za svaki ispitivani parametar.

Da bi se utvrdilo postojanje statistički značajnih razlika između tri starosne kategorije (I: 65-70 godina, II: 71-75 godina, III: 76-80 godina) na ispitivanim parametrima KEP-a: reakciono vreme, Fz i Cz latencije kao i relativnim i apsolutnim amplitudama Fz i Cz primenjen je ANOVA test, dok je za poređenje dobijenih prosečnih vrednosti na parametrima: procenat tačnih odgovora i broj pogrešnih odgovora korišćen Kruskal Wallisov test. U Tabeli 20. su prikazani dobijeni podaci. Utvrđene su statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u sledećim parametrima: reakciono vreme, Fz i Cz latencije, relativna Cz amplituda, kao i procenat tačnih odgovora. Naknadnom primenom Post-hoc testiranja, utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima ispitivanih parametara samo između prve i treće grupe, dok je u slučaju parametra reakciono vreme utvrđena statistički značajna razlika i između prve i druge grupe ispitanika.

Kao što se vidi iz Tabele 21. kada je u pitanju veza između različitih antropometrijskih parametara, varijabli koje se tiču konzumiranja cigareta i kafa sa parametrima P300 talasa, beleži se postojanje nekoliko statistički značajnih korelacija. Varijabla Inion-Nasion rastojanje beleži pozitivnu korelaciju niskog intenziteta sa varijablom procenat tačnih odgovora, što upućuje na to da je veći antropometrijski parametar praćen uspešnijim postignućem i obrnuto. Kada je u pitanju varijabla broj popušenih cigareta u toku dana ona ostvaruje korelacije niskog intenziteta i negativnog smera sa varijablom Cz latencija, a pozitivnog smera sa Fz relativnom amplitudom što upućuje da je veći broj popušenih cigareta u vezi sa kraćom latencijom i većom Fz relativnom amplitudom. Nisu ustanovljene statistički značajne povezanosti indeksa telesne mase, obima glave i broja popijenih kafa sa parametrima KEP-a.

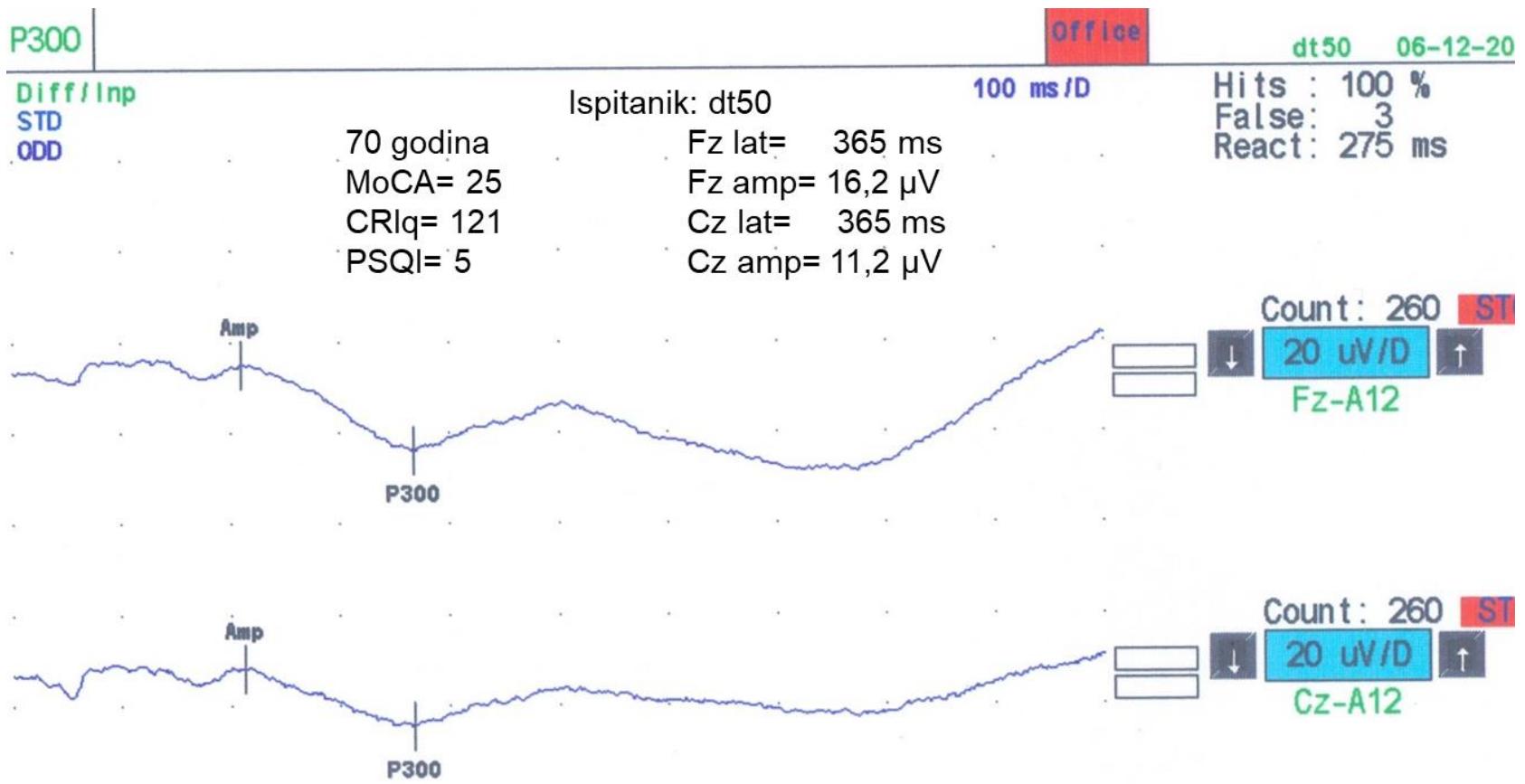
P 300					
	BMI	Obim Glave	Inion-Nasion rastojanje	Broj popijenih kafa	Broj cigareta ⁺⁺
Reakciono vreme	,067	-,076	-,103	,140	-,064
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	-,079	,058	,224*	-,068	,096
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	-,028	,087	-,077	-,030	-,106
Fz latencija	,074	-,069	-,006	-,057	-,175
Fz relativna amplituda	-,113	,059	,060	-,007	,198*
Fz apsolutna amplituda	-,090	,129	,104	-,133	,157
Cz latencija	,088	-,067	-,007	,002	-,243*
Cz relativna amplituda	,006	,123	,151	,174	,114
Cz apsolutna amplituda	-,115	,073	,029	,134	,053

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺⁺ *Spirmanov koeficijent rang korelacije.*

Tabela 21. Interkorelacije skorova na parametrima P300 talasa i anamnestičkih i antropometrijskih mera.

Razlika na parametrima P300 talasa po kliničkim, antropometrijskim i varijablama koje se tiču životnih navika ispitana su pomoću t-testa za nezavisne uzorke. U tabelama koje se nalaze u Prilogu (Tabele I-VI) prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije. U slučaju određenih parametara P300 talasa kod kojih je utvrđeno odstupanje od normalnosti, kao i u slučaju varijabli kod kojih poduzorci nisu imali dovoljnu veličinu, za ispitivanje razlika primenjena je odgovarajuća neparametrijska zamena - Man-Vitnijev U test. Iz tabela datih u Prilogu se može uočiti da nije utvrđena ni jedna statistički značajna povezanost parametara KEP-a i sledećih varijabli: gojaznost (indeks telesne mase jednak ili veći od 30 kg/m²), operacije u opštoj anesteziji, traumatska povreda glave u ranijem periodu života i konzumacija alkohola. Ustanovljene su statistički značajne razlike u vrednostima Fz apsolutne amplitude između onih koji konzumiraju kafu i onih koji je ne konzumiraju (5,47 vs. 9,37 μ V, $p=0,021$). Rezultati Man-Vitnijevog testa pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između grupe pušača i nepušača na parametrima Fz relativna amplituda ($p=0,029$) kao i Cz latencija ($p=0,014$), statistički značajne. Ispitanici koji konzumiraju cigarete su imali veće Fz amplitude i kraću latenciju nad Cz elektrodom, u odnosu na ispitanike koji ne konzumiraju cigarete. Pušači su takođe imali i kraću Fz latenciju (357,94 vs. 375,62 ms), ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p=0,72$).

Na Ilustraciji 23. prikazane su vrednosti dobijene nakon testiranja kognitivnih evociranih potencijala, zajedno sa ukupnim skorovima MoCA testa, CR1q i PSQI upitnika.



Ilustracija 23. Prikaz dobijenih rezultata nakon testiranja KEP-a ispitanika dt50.

Razlika na parametrima P300 talasa po različitim kliničkim varijablama ispitana je pomoću t-testa za nezavisne uzorke. U tabelama koje se nalaze u Prilogu (Tabele VII-IX) prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije. U slučaju određenih parametara P300 talasa kod kojih je utvrđeno odstupanje od normalnosti, kao i u slučaju varijabli kod kojih poduzorci nisu imali dovoljnu veličinu, za ispitivanje razlika primenjena je odgovarajuća neparametrijska zamena - Man-Vitnijev U test. Iz tabela datih u Prilogu se može uočiti da nije utvrđena ni jedna statistički značajna povezanost parametara KEP-a i prisustva hipertenzije, aritmije i dijabetes melitusa.

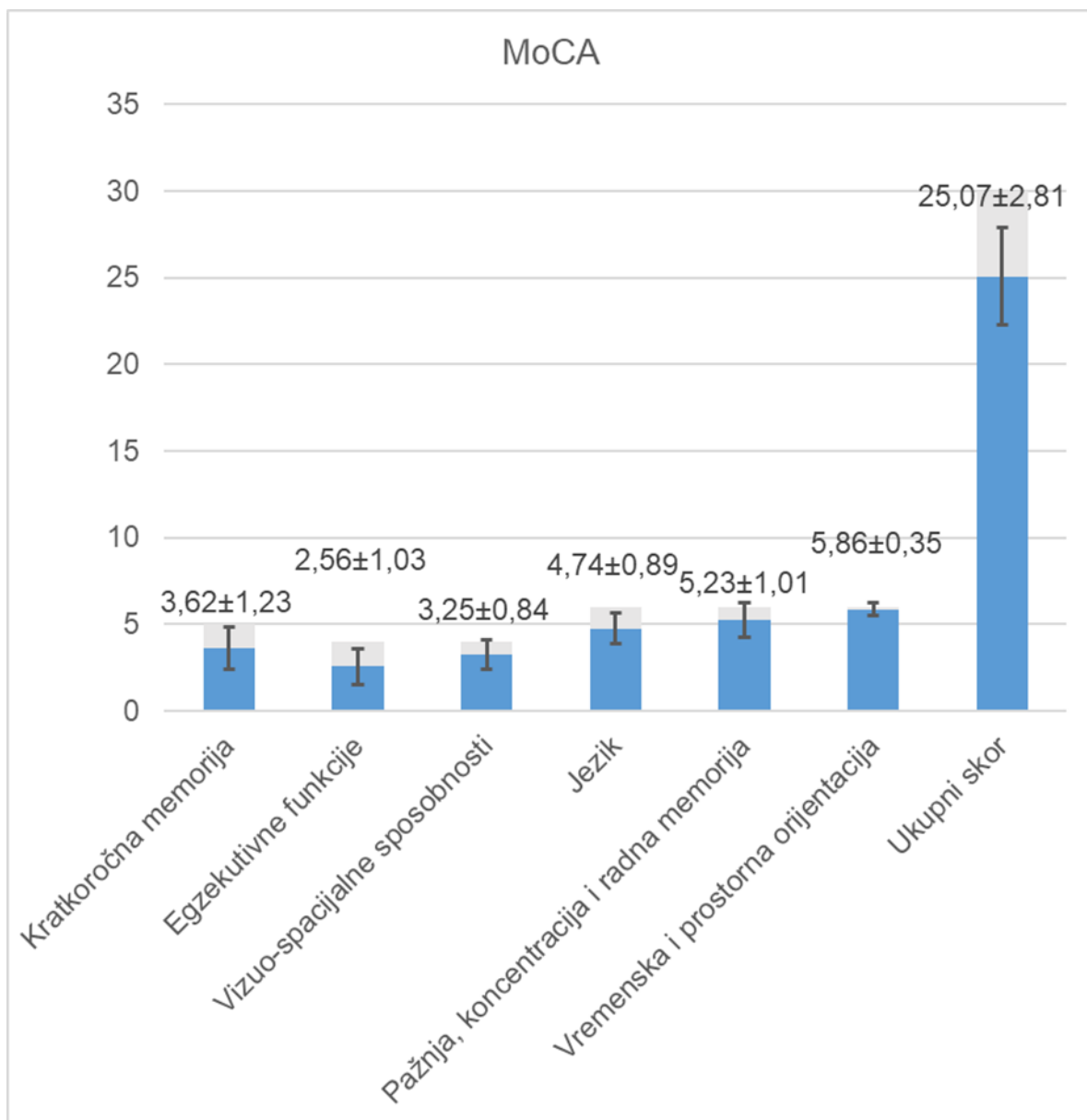
4.3. PROCENA KOGNICIJE NA OSNOVU MoCA TESTA

Kao što se vidi iz Tabele 22, za ukupni skor, kao i za većinu poddomena na testu Montrealske procene kognicije (MoCA), karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli. Odstupanje se beleži u slučaju dva subdomena MoCA testa: domen Pažnja, koncentracija i radna memorija, kao i na domenu Vremenska i prostorna orijentacija.

MoCA	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
Kratkoročna memorija	0,00	5,00	3,62	1,23	-,805	,166
Egzekutivne funkcije	0,00	4,00	2,56	1,03	-,497	-,187
Vizuo-spacijalne sposobnosti	1,00	4,00	3,25	0,84	-,690	-,668
Jezik	2,00	6,00	4,74	0,89	-,537	,075
Pažnja, koncentracija i radna memorija	1,00	6,00	5,23	1,01	-1,55	3,01
Vremenska i prostorna orijentacija	5,00	6,00	5,86	0,35	-2,09	2,40
Ukupni skor	14,0	30,0	25,07	2,81	-,900	1,344

* *Sk* (*Skjunis*) pokazatelj zakrivljenosti; *Ku* (*Kurtozis*) pokazatelj spljoštenosti.

Tabela 22. Deskriptivna statistika za pojedinačne domene i ukupni skor MoCA upitnika.



Ilustracija 24. Prosečne vrednosti pojedinačnih domena i ukupnog skora MoCA testa.

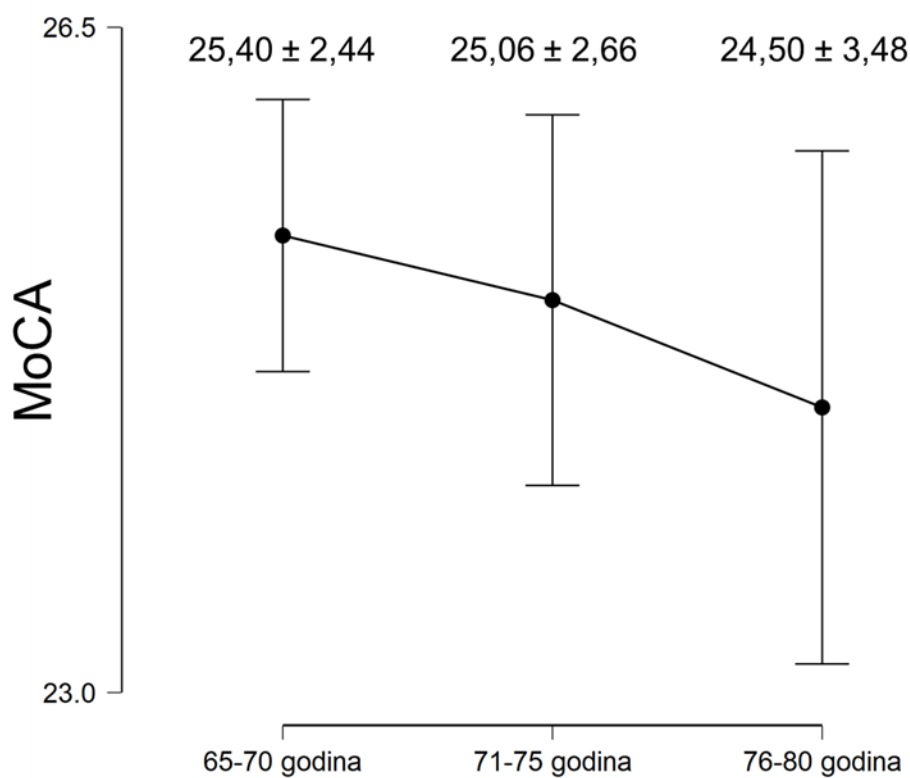
Na Ilustraciji 24. su predstavljene vrednosti aritmetičkih sredina sa standardnom devijacijom na domenima i ukupnom skoru MoCA testa.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije između godina i Ukupnog skora na Moca testu ($r=-0,141, p=0,150$). U Tabeli 23. i na Ilustraciji 25. prikazane su prosečne vrednosti ($M\pm SD$) ukupnog MoCA skora u tri starosne kategorije: 65-70 godina, 71-75 godina i 76-80 godina. Iako se uočava trend postepenog smanjenja ukupnog skora

tokom starenja, ipak nisu ustanovljene statistički značajne razlike među ispitivanim grupama ($F(2,103)=0,910$, $p=0,406$).

God.	65-70 godina N=47	71-75 godina N=31	76-80 godina N=28	ANOVA	
				F	p
MoCA	25,40±2,44	25,06±2,66	24,50±3,48	0,910	0,406

Tabela 23. Vrednosti ukupnog skora na MoCA testu ($M\pm SD$) u različitim starosnim kategorijama i rezultat ANOVA testa između ispitivanih grupa.



Ilustracija 25. Rezultati MoCA testa u različitim starosnim kategorijama. Iako se uočava trend smanjenja ukupnog skora, nisu utvrđene statistički značajne razlike.

4.4. INDEKS KOGNITIVNE REZERVE

Kao što se vidi iz Tabele 24. sprovedena analiza ukazuje da za ukupni skor Indeksa kognitivne rezerve, kao i za pojedinačne domene (Obrazovanje, Radna aktivnost i Slobodno vreme), karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu vrednosti Skjunisa i Kurtozisa (vrednosti iznad +2.0).

CRI	Min	Max	M	SD	Skewness	Kurtosis
Obrazovanje	80,0	150,0	113,11	10,95	-,058	1,39
Radna Aktivnost	77,0	155,0	111,34	16,95	,282	-,506
Slobodno vreme	61,0	150,0	106,21	16,04	,206	,352
Ukupni skor	75,0	153,0	113,50	14,81	,123	,450

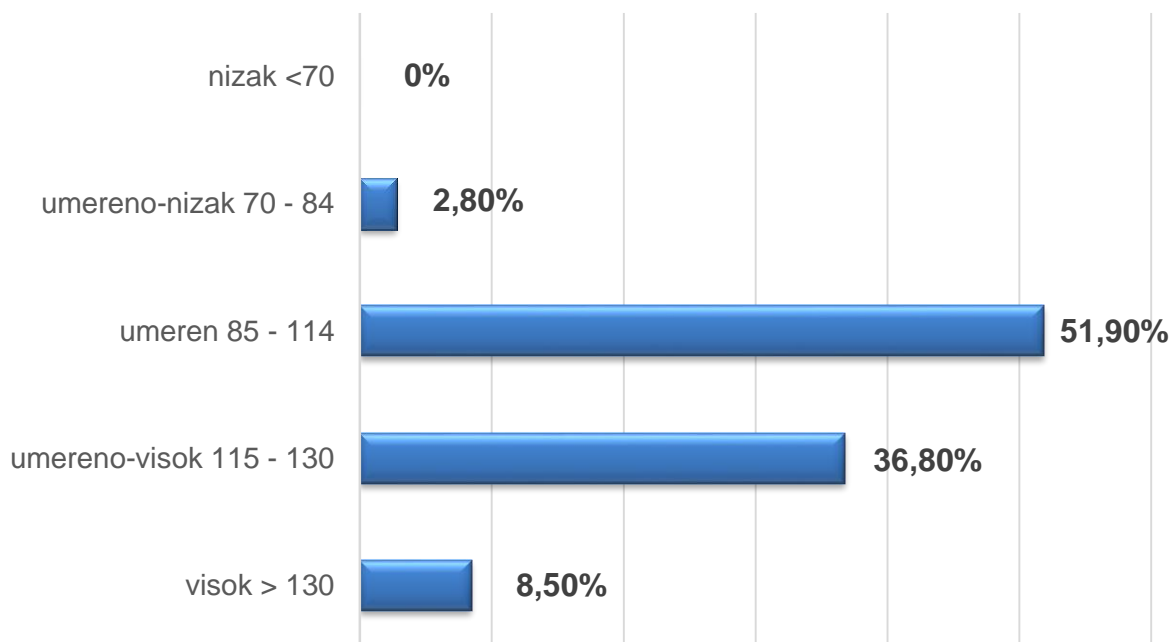
* *Sk (Skjunis) pokazatelj zakrivljenosti; Ku (Kurtozis) pokazatelj spljoštenosti.*

Tabela 24. Deskriptivna statistika za pojedine domene i ukupni skor CRIq upitnika (ponderisani skorovi).

Najveći procenat testiranog uzorka, njih oko 52%, nalazio se u kategoriji umerenog postignuća na CRI ukupnom skor, zatim slede ispitanici sa umereno visokim nivoom kognitivne rezerve. Najmanji procenat testiranog uzorka se nalazio u kategoriji umereno nizak nivo indeksa kognitivne rezerve. Niko od ispitanog uzorka nije pripao kategoriji niskog nivoa indeksa kognitivne rezerve (Tabela 25, Ilustracija 26).

CRI	N (%)
nizak <70	0 (0,0%)
umereno-nizak 70 - 84	3 (2,8%)
umeren 85 - 114	55 (51,9%)
umereno-visok 115 - 130	39 (36,8%)
visok > 130	9 (8,5%)

Tabela 25. Zastupljenost pojedinih kategorija ukupnog skora na CRIq testu.



Ilustracija 26. Klasifikacija pojedinih kategorija ukupnog skora na CRIq testu.

4.5. NAVIKE I KVALITET SPAVANJA ISPITANIKA

Prosečno vreme u koje su ispitanici odlazili na spavanje je 23:08 časova, a u proseku im je bilo potrebno oko 19 minuta da zaspe. Prosečno vreme buđenja je bilo 6:45 časova, što znači da su prosečno provodili u krevetu 7 časova i 37 minuta (Tabela 26). Prema subjektivnim navodima, od tog vremena su stvarno spavali oko 6 časova i 20 minuta što čini prosečnu efikasnost spavanja oko $83,88 \pm 11,59\%$. Većina ispitanika (62 ili 58,5%) se izjasnila da ima običaj da drema preko dana. Blizu četvrtina ispitanika (25 ili 23,6%) je navela da je u nekom od svojih ranijih perioda života imala problema sa spavanjem koji su trajali barem šest meseci. Odstupanje od normalne raspodele se beleži u slučaju sledećih domena: uobičajeno vreme za spavanje, vreme potrebno da se zaspi i procentualna efikasnost spavanja.

Kao što se vidi iz Tabele 27. sprovedena analiza ukazuje da, za ukupni skor i pojedinačne komponente upitnika Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja (PSQI), karakteristike distribucije odgovaraju normalnoj raspodeli, što se vidi na osnovu vrednosti Skjunisa i Kurtozisa (vrednosti iznad +2.0). Odstupanje od normalne raspodele se beleži jedino u slučaju domena - Smetnje spavanja.

NAVIKE SPAVANJA	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
Uobičajeno vreme za spavanje (h)	18,0	25,5**	23,14	1,07	-,959	3,85
Zaspivanje (min)	1,0	270,0	18,74	28,88	6,84	56,31
Uobičajeno vreme buđenja (h)	2,0	9,5	6,75	1,18	-,552	1,50
Ukupno sati u krevetu (h)	5,25	10,0	7,62	1,08	,084	-,667
Stvarno spavanje tokom noći (h)	3,0	8,5	6,34	1,04	-,035	,389
Efikasnost spavanja (%)	37,5	100,0	83,88	11,59	-1,51	2,99
Dremanje preko dana (min)	0,0	90,0	22,52	25,56	,948	-,127
24h spavanje (stvarno noćno+dremanje) (h)	4,0	10,0	6,72	1,16	,156	,095

* *Sk* (*Skjunis*) pokazatelj zakrivljenosti; *Ku* (*Kurtozis*) pokazatelj spljoštenosti.

** 25,5 odgovara vremenu od 1:30h posle ponoći.

Tabela 26. Navike spavanja ispitanika.

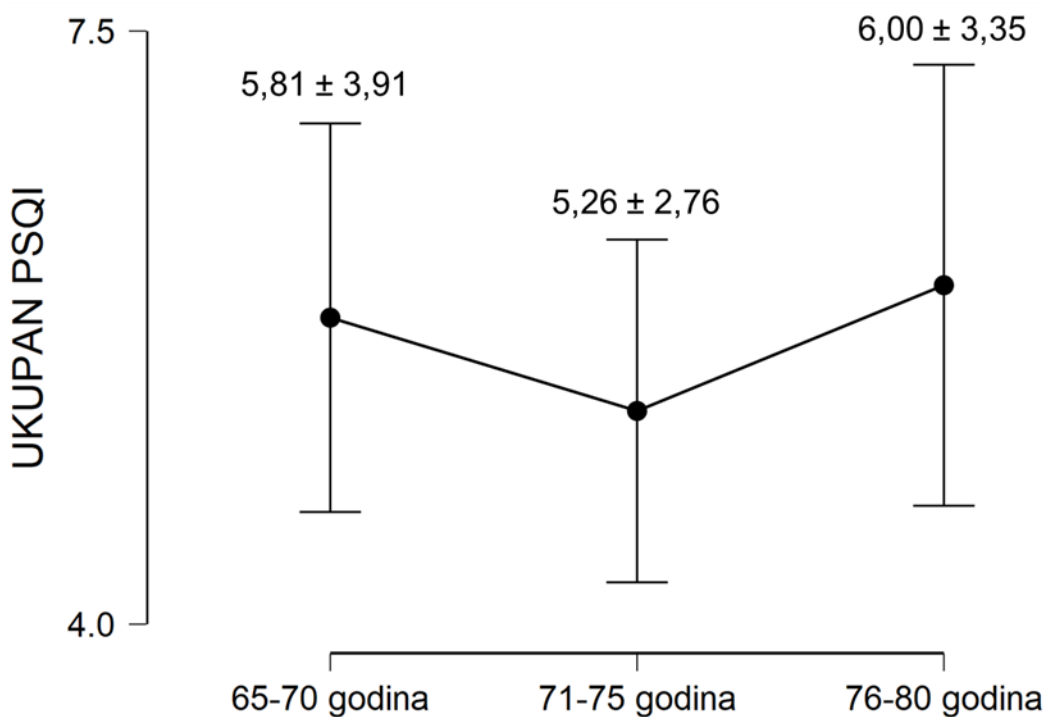
PSQI	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
1. Subjektivni kvalitet spavanja	0,0	3,0	0,97	0,75	,878	1,24
2. Latencija spavanja	0,0	3,0	1,01	0,83	,384	-,582
3. Trajanje spavanja	0,0	3,0	0,95	0,86	,464	-,642
4. Efikasnost spavanja	0,0	3,0	0,63	0,91	1,35	,845
5. Smetnje spavanja	0,0	2,0	1,06	0,33	1,05	5,80
6. Upotreba lekova za spavanje	0,0	3,0	0,54	0,99	1,65	1,28
7. Dnevna disfunkcija	0,0	2,0	0,54	0,64	,766	-,409
Ukupan skor	1,0	16,0	5,70	3,44	1,14	1,00

Tabela 27. Pojedinačne komponente i ukupni skor na upitniku Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja (PSQI).

	65-70 godina N=47	71-75 godina N=31	76-80 godina N=28	ANOVA	
God.	67,83±1,71	72,81±1,42	78,11±1,13	F	p
PSQI	5,81±3,91	5,26±2,76	6,00±3,35	0,381	0,684

Tabela 28. Vrednosti ukupnog PSQI skora ($M \pm SD$) u različitim starosnim kategorijama i rezultat ANOVA testa između ispitivanih grupa.

U Tabeli 28. i na Ilustraciji 27. prikazane su prosečne vrednosti ($M \pm SD$) ukupnog PSQI skora u tri starosne kategorije: 65-70 godina, 71-75 godina i 76-80 godina. Nisu ustanovljene statistički značajne razlike među ispitivanim grupama ($F(2,103)=0,381$, $p=0,684$).



Ilustracija 27. Prosečne vrednosti PSQI indeksa u različitim starosnim kategorijama.

4.6. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE SA STAROŠĆU ISPITANIKA

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost između indeksa kognitivne rezerve (ukupnog skora i pojedinačnih domena) i starosti ispitanika primenjen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije.

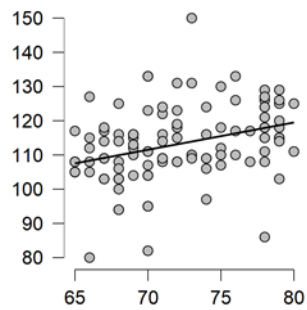
Domeni CRIq	Starost
Obrazovanje	,326***
Radna aktivnost	,067
Slobodno vreme	,046
Ukupni skor	,160

*** $p < .001$.

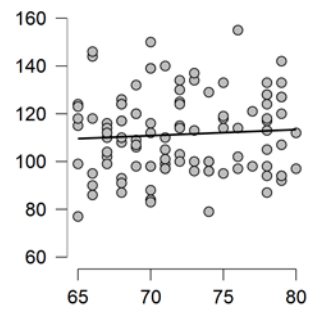
Tabela 29. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti CRIq domena i starosti ispitanika.

Kao što se vidi iz Tabele 29. i sa Ilustracije 28, kada je u pitanju povezanost između starosti ispitanika sa pojedinačnim subdomenima i ukupnim skorom CRIq, beleži se jedino statistički značajna korelacija starosti sa domenom Obrazovanje. Dobijena visoko statistički značajna korelacija je pozitivnog smera i umerenog intenziteta ($r=0,326$; $p<0,001$). Ovakva priroda veze među ispitivanim fenomenima (pozitivna korelacija) upućuje da je veći skor na jednoj dimenziji povezan sa većim skorom na drugoj dimenziji i obrnuto. Drugim rečima, stariji ispitanici imaju veći skor na subdomenu Obrazovanje CRIq upitnika. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanost starosti ispitanika sa ostalim subdomenima (Radna aktivnost i Slobodno vreme) kao i sa ukupnim skorom CRIq.

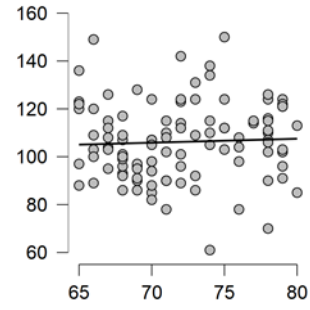
Obrazovanje
 $r=0,326$; $p<0,001$



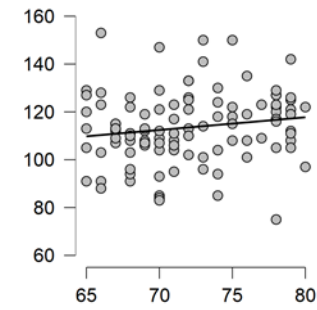
Radna aktivnost
 $r=0,067$; $p=0,497$



Slobodno vreme
 $r=0,046$; $p=0,642$



Ukupni skor
 $r=0,160$; $p=0,100$



Ilustracija 28. Pirsonovi koeficijenti korelacije između starosti ispitanika sa pojedinim subdomenima kao i sa ukupnim skorom CRIq.

4.7. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA POKAZATELJIMA KOGNITIVNE REZERVE

Kako bi se utvrdilo prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa ukupnim indeksom kognitivne rezerve i pojedinačnim životnim domenima značajnim za formiranje kognitivne rezerve (obrazovanje, profesionalno postignuće, slobodne aktivnosti i životne navike), korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije (kod mera kod kojih je utvrđeno odstupanje od normalnosti).

P 300	CRIq			
	Obrazovanje	Radna Aktivnost	Slobodno vreme	Ukupni skor
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	-,091	,068	-,026	,013
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	,193*	,081	,042	,120
Reakciono vreme	-,038	-,111	-,170	-,149
Fz latencija	-,074	-,219*	-,106	<u>-,186</u>
Fz relativna amplituda	-,167	-,034	,015	-,063
Fz apsolutna amplituda	-,038	,018	-,057	-,025
Cz latencija	-,107	-,199*	-,043	-,156
Cz relativna amplituda	-,228*	-,005	,075	-,038
Cz apsolutna amplituda	-,067	,083	-,039	,007

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺⁺ Spirmanov koeficijent rang korelacije.

Tabela 30. Interkorelacije skorova na P300 parametrima i domenima upitnika CRIq.

Kao što se vidi iz Tabele 30. kada je u pitanju veza između pojedinačnih domena i ukupnog CRIq skora sa parametrima P300 talasa, beleži se postojanje nekoliko statistički značajnih korelacija. Subdomen Obrazovanje CRIq upitnika beleži dve značajne korelacije niskog intenziteta: sa Cz relativnom amplitudom ($r = -0,228$; $p < 0,05$) i sa brojem pogrešnih odgovora ($r = 0,193$; $p < 0,05$). Prva statistički značajna korelacija je negativnog smera, što upućuje da je veća relativna Cz amplituda u vezi sa nižim vrednostima subodmena Obrazovanja na CRIq upitniku i obrnuto. Druga korelacija pozitivnog smera upućuje da je veći broj pogrešnih odgovora praćen većom vrednošću na pod domenu CRI-obrazovanje i obrnuto. Osim ovog pod domena, domen Radna aktivnost beleži povezanost sa parametrima P300 talasa. Pregledom Tabele 30, može se uočiti postojanje niske negativne korelacije sa Fz latencijom ($r = -0,219$; $p < 0,05$) i Cz latencijom ($r = -0,199$; $p < 0,05$). Ovakva priroda veze među ispitivanim fenomenima (negativna korelacija) upućuje da je veći skor na jednoj dimenziji povezan sa nižim skorom na drugoj dimenziji i obrnuto. Drugim rečima, kraća latencija na obe pozicije (centralno i frontalno) je povezana sa višim skorom na subdomenu Radna aktivnost CRIq upitnika. Povezanost latencije P300 talasa iznad Fz elektrode sa ukupnim skorom CRIq upitnika je beležila granični nivo statističke značajnosti ($r = -0,186$; $p = 0,056$) dok je ta povezanost iznad Cz elektrode bila slabije izražena ($r = -0,156$; $p = 0,111$).

Kao što se vidi iz Tabele 31. kada je u pitanju veza P300 parametara sa nivoom obrazovanja i godinama obrazovanja ispitanika ne beleži se postojanje statistički značajnih korelacija.

Budući da nisu utvrđene povezanosti ukupnog CRI skora sa parametrima P300, analizirali smo povezanost pojedinačnih domena i ukupnog CRIq skora sa ukupnim skorom Montrealske procene kognicije. Utvrđena je visoko statistički značajna umerena povezanost svih domena CRIq sa ukupnim skorom MoCA testa (Tabela 32). Najveći stepen korelacije je utvrđen sa ukupnim skorom CRIq upitnika.

Parametri P300	Kategorije obrazovanja	Godine obrazovanja
Reakciono vreme	-,029	-,100
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	-,074	-,029
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	,128	,129
Fz latencija	-,038	-,146
Fz relativna amplituda	-,069	-,113
Fz apsolutna amplituda	,049	,013
Cz latencija	-,055	-,172
Cz relativna amplituda	-,189	-,165
Cz apsolutna amplituda	-,018	-,004

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$ ⁺⁺ *Spirmanov koeficijent rang korelacije.*

Tabela 31. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti P300 parametara i nivoa obrazovanja ispitanika.

	MoCA	
	r	p
<i>CRI – Obrazovanje</i>	0,336	<0,001
<i>CRI – Radna Aktivnost</i>	0,274	0,005
<i>CRI – Slobodno Vreme</i>	0,398	<0,001
<i>CRI – Ukupni skor</i>	0,434	<0,001

Tabela 32. Pirsonov koeficijent korelacije između ukupnog skora MoCA testa i pojedinih domena i ukupnog skora CRIq upitnika (sa istaknutim nivoom statističke značajnosti).

4.8. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA MoCA TESTOM

Kako bi se utvrdilo prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa kognitivnim postignućem na MoCA testu, korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije (kod mera kod kojih je utvđeno odstupanje od normalnosti).

P 300	MoCA						
	Kratkoročna memorija	Egzekutivne funkcije	Vizuo-spacijalne sposobnosti	Jezik	Pažnja, koncentracija i radna memorija ⁺	Vremenska i prostorna orijentacija ⁺	Ukupni skor
Procenat tačnih odgovora ⁺	-,044	,006	-,022	-,021	,107	-,120	,037
Broj pogrešnih odgovora ⁺	,064	106	,117	,084	,026	,053	,079
Reakciono vreme	-,146	-,180	-,227*	-,223*	-,244*	-,078	-,332***
Fz latencija	-,245*	-,272**	-,442**	-,178	-,414**	-,092	-,524***
Fz relativna amplituda	,140	,145	,002	-,091	,050	-,058	,072
Fz apsolutna amplituda	,049	,200*	,004	-,099	,044	-,092	,027
Cz latencija	-,212*	-,254**	-,447***	-,179	-,359**	-,072	-,490***
Cz relativna amplituda	,108	,182	,038	-,092	-,003	-,015	,114
Cz apsolutna amplituda	,027	,149	,030	-,135	-,092	-,096	,002

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺ Spirmanov koeficijent rang korelacije.

Tabela 33. Interkorelacije skorova na domenima MoCA testa i parametara P300.

Kao što se vidi iz Tabele 33. kada je u pitanju veza između kognitivnog postignuća merenog putem ukupnog skora i skorova na pojedinim domenima MoCA testa sa parametrima P300 talasa, beleži se postojanje izvesnog broja statistički značajnih korelacija. Najveći broj statistički značajnih korelacija domeni MoCA upitnika beleže sa parametrima latencije Fz i Cz, kao i domenom Reakciono vreme. Sve statistički značajne korelacije su se kretale u intervalu niskih do visokih ($r=0,200$ do $-0,524$). Produžena latencija na obe lokalizacije Fz i Cz je povezana sa lošijim postignućem na kognitivnim domenima i obrnuto, o čemu govori negativan smer veze. Najviše pojedinačne korelacije sa latencijom beleže domeni Vizuo-spacijalnih sposobnosti i Pažnje, koncentracije i radne memorije na MoCA testu. Parametar Reakciono vreme beleži niske do umerene veze negativnog smera sa domenima Vizuo-spacijalnih sposobnosti i Pažnje, koncentracije i radne memorije. Domen Jezik na MoCA testu beleži statistički značajnu negativnu korelaciju sa Reakcionim vremenom. Fz apsolutna amplituda beleži nisku pozitivnu korelaciju sa domenom Egzekutivne funkcije na MoCA testu, što upućuje na to da bolje egzekutivne sposobnosti stoje u vezi sa većom amplitudom. Jedini domen na MoCA testu koji ne beleži značajne korelacije sa parametrima P300 talasa je Vremenska i prostorna orijentacija. Ukupni skor na MoCA testu je u korelaciji sa parametrima latencije (Fz i Cz) i reakcionim vremenom P300 talasa.

4.9. POVEZANOST KOGNITIVNOG STANJA SA POKAZATELJIMA KVALITETA SPAVANJA

Kako bi se utvrdilo prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala (latencije i amplitude P300 talasa) sa indeksom kvaliteta spavanja, korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije (kod mera kod kojih je utvđeno odstupanje od normalnosti).

P 300	PSQI							
	Subjektivni kvalitet spavanja	Latencija spavanja	Trajanje spavanja	Efikasnost spavanja	Smetnje spavanja ⁺⁺	Upotreba lekova za spavanje	Dnevna disfunkcija	Ukupan skor
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	-,050	,004	-,008	-,032	,167	,007	-,137	-,015
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	,052	,132	,194*	,036	-,095	,154	,086	,155
Reakciono vreme	,023	,022	-,024	,011	-,082	-,006	,148	,024
Fz latencija	,172	,087	,082	,111	,027	,177	,077	<u>,177</u> (0,070)
Fz relativna amplituda	-,153	,091	,030	-,034	,029	-,102	-,177	-,071
Fz apsolutna amplituda	<u>-,192</u> (0,054)	-,001	,030	-,107	,045	-,088	-,167	-,123
Cz latencija	,163	,090	,089	,078	,060	,178	,120	<u>,180</u> (0,065)
Cz relativna amplituda	-,151	-,144	-,092	-,015	,076	-,239*	-,193*	-,194*
Cz apsolutna amplituda	-,062	-,097	-,035	-,049	,063	-,104	-,264**	-,129

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺⁺ Spirmanov koeficijent rang korelacije.

Tabela 34. Interkorelacije skorova na domenima PSQI i parametara P300 talasa.

Kao što se vidi iz Tabele 34. kada je u pitanju veza između domena Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja sa parametrima P300 talasa, beleži se postojanje nekoliko statistički značajnih korelacija. Beleže se korelacije Cz relativne amplitude sa Upotrebom lekova za spavanje ($r=-0,239$; $p<0,05$), Ukupnim PSQI skorom ($r=-0,194$; $p<0,05$) i Dnevnom disfunkcijom ($r=-0,193$; $p<0,05$). Dnevna disfunkcija je statistički značajno povezana još i sa parametrom Cz apsolutna amplituda ($r=-0,264$; $p<0,01$). Parametar Broj pogrešnih odgovora beleži nisku pozitivnu korelaciju sa varijablom Trajanje spavanja. Fz apsolutna amplituda beleži još i graničnu statističku značajnost korelacije sa Subjektivnim kvalitetom spavanja ($r=-0,192$; $p=0,054$). Uslovno posmatrano, ukupan PSQI skor beleži još i mali stepen korelacije sa Fz i Cz latencijama koji je graničnog nivoa značajnosti.

Kako bi se utvrdilo prisustvo povezanosti rezultata MoCA testa (ukupnog skora i pojedinačnih domena) sa indeksom kvaliteta spavanja, korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije (kod mera kod kojih je utvrđeno odstupanje od normalnosti). Dobijeni su rezultati prikazani u Tabeli 35. Sve ustanovljene korelacije koje su bile statistički značajne su negativnog smera i malog stepena ($-0,247 < r < -0,196$; $p<0,05$). Ukupan rezultat na Montrealskoj proceni kognicije beleži statistički značajnu negativnu korelaciju malog stepena sa domenom Upotreba lekova za spavanje sa PSQI upitnika, dok je sa ukupnim PSQI skorom ustanovljena granična statistička značajnost ($r=-0,184$, $p=0,058$). Egzekutivne funkcije su pokazale negativan smer korelacije sa domenima: Upotreba lekova za spavanje, Subjektivni kvalitet spavanja i Ukupan PSQI skor. Vizuospacijalne sposobnosti su negativno korelirale sa sledećim domenima PSQI upitnika: Upotreba lekova za spavanje, Dnevna disfunkcija i Smetnje spavanja.

MoCA	PSQI							
	Subjektivni kvalitet spavanja	Latencija spavanja	Trajanje spavanja	Efikasnost spavanja	Smetnje spavanja ⁺⁺	Upotreba lekova za spavanje	Dnevna disfunkcija	Ukupan skor
Kratkoročna memorija	-,032	-,052	,001	-,108	,027	-,106	-,055	-,086
Egzekutivne funkcije	-,213*	,005	-,056	-,115	-,131	-,240*	-,127	-,196*
Vizuospacijalne sposobnosti	-,125	-,003	,056	-,056	-,204*	-,230*	-,215*	-,156
Jezik	-,169	,029	-,004	-,063	-,101	-,021	-,117	-,086
Pažnja, koncentracija i radna memorija ⁺⁺	-,035	-,017	,045	,031	-,111	-,091	-,010	,018
Vremenska i prostorna orijentacija ⁺⁺	-,062	-,088	-,113	-,105	-,176	-,116	-,122	-,149
Ukupni skor	-,162	-,033	,037	-,121	-,116	-,247*	-,148	<u>-,184</u> (0,058)

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺⁺ *Spirmanov koeficijent rang korelacije.*

Tabela 35. Interkorelacije skorova na domenima PSQI i MoCA testa.

Kako bi se utvrdilo prisustvo povezanosti parametara kognitivnih evociranih potencijala sa navikama spavanja, korišćeni su Pirsonov koeficijent linearne korelacije i Spirmanov koeficijent rang korelacije (kod mera kod kojih je utvđeno odstupanje od normalnosti) (Tabela 36). Latencija P300 talasa iznad verteksa je pokazala statistički značajnu povezanost pozitivnog smera i malog stepena sa trajanjem dremanja preko dana, dok je latencija iznad Fz pokazala graničnu statističku značajnost sa dremanjem i vremenom zaspivanja.

NAVIKE SPAVANJA	P300								
	Hits ⁺	FALSE ⁺	React	Fz	rel.Fz	aps.Fz	Cz	rel.Cz	aps.Cz
Uobičajeno vreme za spavanje (h) ⁺	,039	-,032	-,027	-,010	,069	-,067	-,018	,006	-,076
Zaspivanje (min) ⁺	,018	,164	,123	<u>,182</u> (0,062)	,120	,016	,152	,031	-,085
Uobičajeno vreme buđenja (h)	,005	-,090	,021	-,009	-,024	-,121	-,010	,094	,075
Ukupno sati u krevetu (h)	-,013	-,132	,033	,039	-,079	-,124	,030	,103	,084
Stvarno spavanje tokom noći (h)	-,002	-,138	,005	-,028	-,057	-,020	-,030	,075	,040
Efikasnost spavanja (%) ⁺	,028	-,020	-,070	,012	,058	,045	,021	,041	,081
Dremanje preko dana (min)	,073	,054	-,083	<u>,179</u> (0,067)	-,011	,123	,210*	-,025	,040
24h spavanje (stvarno noćno+dremanje) (h)	,016	-,125	-,026	,041	-,056	,028	,051	,058	,050

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$; ⁺ Spirmanov koeficijent rang korelacije.

Hits=Procenat tačnih odgovora; FALSE=Broj pogrešnih odgovora; React=Reakciono vreme; Fz=Fz latencija; rel.Fz=Fz relativna amplituda; aps.Fz=Fz apsolutna amplituda; Cz=Cz latencija; rel.Cz=Cz relativna amplituda; aps.Cz=Cz apsolutna amplituda.

Tabela 36. Povezanost navika spavanja ispitanika sa parametrima kognitivno-evociranih potencijala.

Nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika ni u jednom od ispitivanih parametara KEP-a između ispitanika koji imaju običaj da dremaju preko dana (N=62) i onih koji nemaju tu naviku (N=44) ($p>0,05$).

Kao što se vidi iz Tabele 37, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika, onih koji su nekada ranije u životu imali probleme sa spavanjem koji su trajali šest meseci ili duže (N=25) i onih koji nisu imali ove probleme (N=81), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

	Raniji problemi	Arit. sredina	Medijana	W	<i>p- nivo</i>
Reakciono vreme	ne	345,73	337,00	1076,0	,639
	da	335,12	342,00		
Procenat tačnih odgovora	ne	97,74	100,00	1057,0	,725
	da	98,04	98,00		
Broj pogrešnih odgovora	ne	3,22	2,00	803,0	,116
	da	3,64	3,00		
Fz latencija	ne	375,69	376,00	1143,5	,331
	da	364,08	369,00		
Fz relativna amplituda	ne	7,65	6,90	1016,0	,228
	da	5,99	6,15		
Fz apsolutna amplituda	ne	6,34	4,90	1044,5	,150
	da	4,28	3,95		
Cz latencija	ne	381,30	380,00	1091,0	,561
	da	374,40	378,00		
Cz relativna amplituda	ne	9,47	8,70	1132,0	,376
	da	8,10	7,40		
Cz apsolutna amplituda	ne	5,79	4,60	1243,5	,086
	da	4,60	3,40		

Raniji problemi sa spavanjem: da N=25, ne N=81.

Tabela 37. Rezultati Mann-Vitnjevog U testa u parametrima KEP-a između osoba koje su imale probleme sa spavanjem u prethodnim periodima života i onih koji nisu imali.

Budući da se u literaturi navodi loš uticaj suviše kratkog ali i suviše dugog spavanja, analizirali smo ispitanike i podělili ih na one koji su spavali minimalno 5,5 časova ali ne više od 7,5 časova. Takvih ispitanika je bio veći broj (N=81) od onih koju su u proseku imali suviše kratko ili suviše dugo spavanje (N=25). Pri tome smo računali ono vreme spavanja za koje su ispitanici naveli da su stvarno spavali, ne računajući prekide zbog buđenja tokom noći. Nakon toga smo pomoću Mann-Vitnijevog U testa dobili vrednosti prikazane u Tabeli 38. Ustanovljeno je da su ispitanici koji su u proseku spavali između 5,5 i 7,5 časova tokom noći imali statistički značajno manji broj pogrešnih odgovora ($2,95 \pm 2,73$ vs. $4,52 \pm 4,01$, $p=0,042$). Takođe, latencije P300 talasa su kod ovih ispitanika bile kraće za oko 13 milisekundi ali ova razlika je bila na graničnom nivou statističke značajnosti ($p=0,052$) iznad Fz elektrode.

	5,5 ≤ t ≤ 7,5	Arit. sredina	Medijana	W	p- nivo
Reakciono vreme	da ne	345,47 335,96	341,00 337,00	1079,5	,621
Procenat tačnih odgovora	da ne	97,85 97,68	100,00 98,00	1183,0	,174
Broj pogrešnih odgovora	da ne	2,95 4,52	2,00 4,00	741,5	,042
Fz latencija	da ne	369,64 383,68	371,00 380,00	750,5	<u>,052</u>
Fz relativna amplituda	da ne	7,41 6,90	6,50 7,15	991,0	,596
Fz apsolutna amplituda	da ne	5,76 6,31	4,60 5,10	889,5	,786
Cz latencija	da ne	376,73 389,20	378,00 391,00	796,5	,109
Cz relativna amplituda	da ne	9,47 8,12	8,10 8,50	1124,0	,409
Cz apsolutna amplituda	da ne	5,29 6,02	4,30 4,60	907,5	,437

Ispitanici koji su spavali između 5,5 i 7,5 časova: da N=81, ne N=25.

Tabela 38. Rezultati Mann-Vitnijevog U testa u parametrima KEP-a između osoba koje su u proseku spavale 5,5-7,5 časova i onih koji ne spavaju toliko.

4.10. MULTIPLE/VIŠESTRUKI REGRESIJE ANALIZE

Da bi se ispitalo koliki deo varijanse pojedinačnih parametara P300 talasa može da se objasni na osnovu varijanse značajnih kognitivnih varijabli, varijabli koji se tiču kvaliteta spavanja, godina i pojedinačnih CRI domena, primenjena je serija Multiplih regresionih analiza. Skup prediktora činile su sledeće mere: starost, ukupni skor na MoCA testu, domeni CRIq testa: Obrazovanje, Radna aktivnost, Slobodno vreme i ukupan skor na PSQI upitniku kvaliteta spavanja. Kriterijumske/prediktorske varijable su činili skorovi na pojedinačnim parametrima P300 talasa: Fz latencija, Fz relativna amplituda, Fz apsolutna amplituda, Cz latencija, Cz relativna amplituda i Cz apsolutna amplituda. Preliminarne analize su sprovedene da bi se utvrdilo da ne postoje značajna odstupanja od očekivane normalnosti, linearnosti, multikolinearnosti i homoskedasticiteta.

Prediktori	B	(SE)	Beta (β)	t	p- nivo	95.0% interval poverenja B-koeficijent	
						Donja granica	Gornja granica
(Constant)	394,04	55,99		7,038	,000	282,95	505,13
Godine	1,46	,700	,189	2,083	,040	,069	2,847
MOCA-ukupni skor	-6,43	1,16	-,520	-5,523	,000	-8,74	-4,12
Obrazovanje	,484	,386	,153	1,251	,214	-,283	1,250
Radna aktivnost	-,397	,223	-,194	-1,781	,078	-,839	,045
Slobodno vreme	,197	,194	,091	1,016	,312	-,187	,581
PSQI ukupni skor	,654	,846	,065	,773	,441	-1,03	2,33

F (6, 99)=9,420, p=0,000; R=0,603; R²=0,363

*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Beta (β)= standardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; 95% C.I. za B =95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora.

Tabela 39. Rezultati stepwise regresijske analize-značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora- kriterijum **Fz latencija**.

Predikcioni model se pokazao kao statistički značajan, $F(6, 99) = 9,420$, $p = 0,000$. Koeficijent multiple korelacije iznosi $R = 0,603$. Procenat varijanse parametra *Fz latencije* koji objašnjavaju prediktorske varijable iznosi 36.3%. Značajan pojedinačni doprinos predikciji ostvaruju starost ispitanika ($\beta = 0,189$) i ukupni skor na MoCA testu ($\beta = -0,520$) (Tabela 39). Kada je u pitanju varijabla starost, ova veza je pozitivnog smera, što upućuje na to da stariji ispitanici pokazuju duže latencije na Fz. Veza ukupnog skora na MoCA testu je negativnog predznaka, što upućuje na to da osobe koje imaju kraću latenciju na Fz poziciji ostvaruju više skorove na ovom upitniku tj. pokazuju bolje funkcionisanje u svim aspektima kognicije.

U odnosu na grupu korišćenih prediktora (starost, ukupni skor na MoCA testu, domeni CRIq testa: Obrazovanje, Radna aktivnost, Slobodno vreme i ukupan skor na PSQI upitniku kvaliteta spavanja), predikcioni modeli u kojima su kriterijumske varijable bile parametri relativne *Fz relativna amplituda* ($F(6, 94) = 1,601$, $p = 0,192$; $R = 0,294$; $R^2 = 0,086$) i *Fz apsolutna amplituda* ($F(6, 94) = 0,795$, $p = 0,576$; $R = 0,220$; $R^2 = 0,048$), nisu pokazali statističku značajnost.

Primenom *stepwise* regresijske analize na parametru latencije iznad Cz elektrode, pokazano je da je predikcioni model statistički značajan ($F(6, 99) = 7,632$, $p = 0,000$). Koeficijent multiple korelacije iznosi $R = 0,562$. Procenat varijanse parametra *Cz latencije* koji objašnjavaju prediktorske varijable iznosi 31.6%. Značajan pojedinačni doprinos predikciji ovog modela je pokazao ukupni skor na MoCA testu ($\beta = -0,501$) (Tabela 40). Veza ukupnog skora na MoCA testu je takođe negativnog predznaka kao i iznad Fz pozicije. Beleži se i granična značajnost doprinosa varijabli: Godine i Slobodno vreme na CRIq upitniku.

Prediktori	B	(SE)	Beta (β)	t	p- nivo	95.0% interval poverenja B-koeficijent	
						Donja granica	Gornja granica
(Constant)	408,81	60,45		6,76	,000	288,87	528,76
Godine	1,38	,756	,172	1,83	<u>,070</u>	-,116	2,88
MOCA-ukupni skor	-6,46	1,26	-,501	-5,14	,000	-8,95	-3,96
Obrazovanje	,178	,417	,054	,427	,670	-,650	1,01
Radna aktivnost	-,275	,241	-,129	-1,14	,255	-,753	,202
Slobodno vreme	,371	,209	,165	1,78	<u>,079</u>	-,044	,786
PSQI ukupni skor	,733	,914	,070	,802	,425	-1,08	2,55
F (6, 99)=7,632, p=0,000; R=0,562; R²=0,316							

*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Beta (β)= standardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; 95% C.I. za B =95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora.

Tabela 40. Rezultati stepwise regresijske analize -značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora- Cz latencija.

Predikcioni model je statistički značajan, F (6, 99)= 4,624, p=0,000. Koeficijent multiple korelacije iznosi R = 0,468. Procenat varijanse parametra Cz *relativna amplituda* koji objašnjavaju prediktorske varijable iznosi 21,9%. Značajan pojedinačni doprinos predikciji ostvaruju Starost ispitanika (β = -0,223), obrazovanje ispitanika (β = -0,367) i ukupni PSQI skor (β = -0,208) (Tabela 41). Sve dobijene veze su negativnog predznaka.

Prediktori	B	(SE)	Beta (β)	t	p- nivo	95.0% interval poverenja B-koeficijent	
						Donja	Gornja
						granica	granica
(Constant)	37,83	9,86		3,84	,000	18,26	57,40
Godine	-,274	,123	-,223	-2,22	,029	-,519	-,029
MOCA-ukupni skor	,151	,205	,077	,735	,464	-,256	,558
Obrazovanje	-,185	,068	-,367	-2,72	,008	-,320	-,050
Radna aktivnost	,050	,039	,153	1,27	,208	-,028	,128
Slobodno vreme	,043	,034	,124	1,25	,213	-,025	,110
PSQI ukupni skor	-,334	,149	-,208	-2,24	,027	-,630	-,038
F (6, 99)=4,624, p=0,000; R=0,468; R²=0,219							

*B=nestandardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; Beta (β)= standardizirani koeficijenti prediktorskih varijabli; 95% C.I. za B =95% intervali pouzdanosti za prognostičke vrednosti svakog prediktora.

Tabela 41. Rezultati stepwise regresijske analize -značajnost modela i parcijalni doprinos prediktora-Cz relativna amplituda.

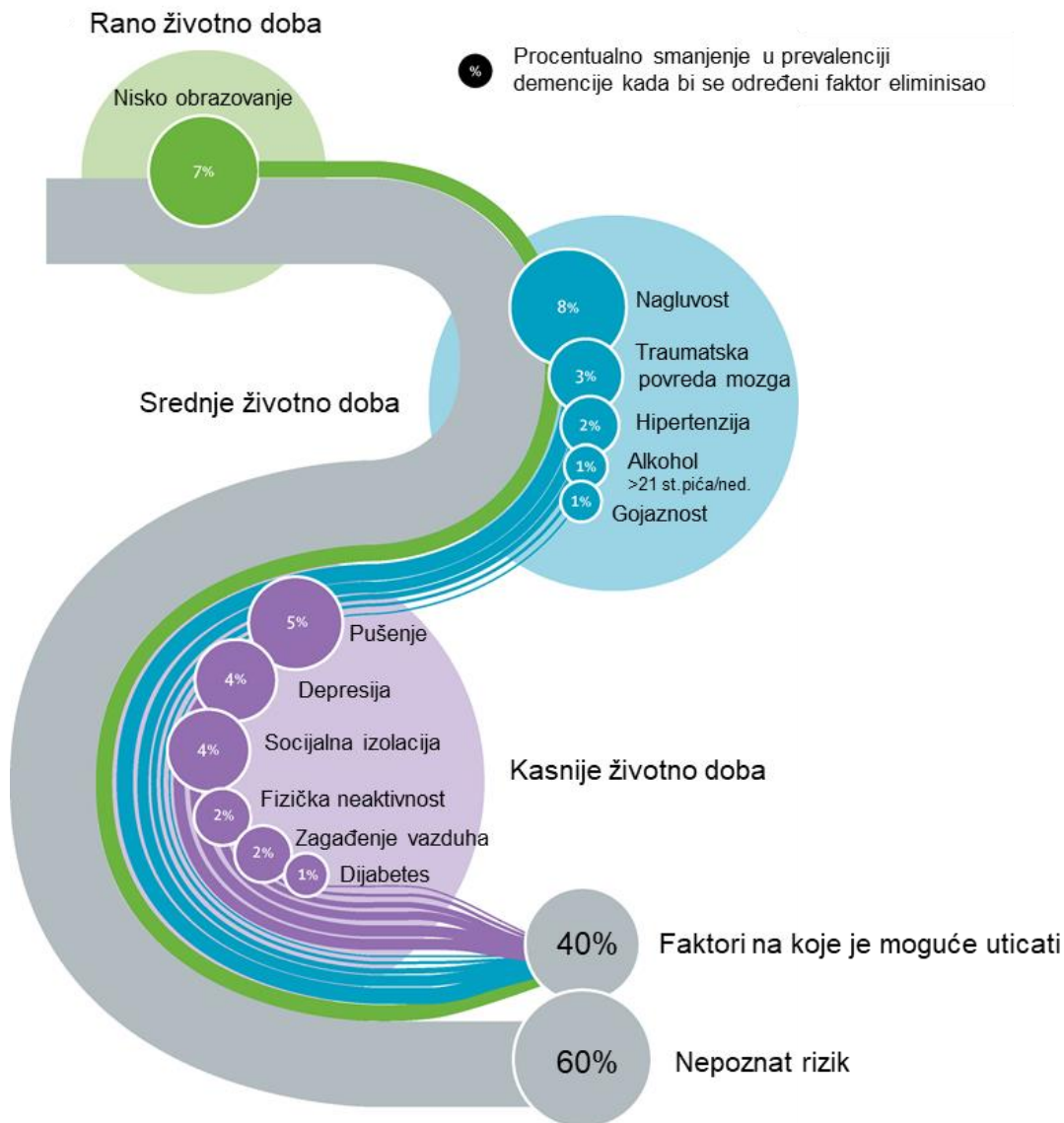
U odnosu na grupu korišćenih prediktora (starost, ukupni skor na MoCA testu, domeni CRIq testa: Obrazovanje, Radna aktivnost, Slobodno vreme i ukupan skor na PSQI upitniku kvaliteta spavanja), predikcioni model u kojem je kriterijumska varijabla bila Cz apsolutna amplituda nije se pokazao statistički značajnim (F (6, 99)=1,354 p=0,241; R=0,275; R²=0,076).

Diskusija

5. DISKUSIJA

Budući da se prosečan životni vek konstantno produžava, kao i to da će u skoroj budućnosti doći do velikog porasta broja starih osoba u svetu (278), Svetska Zdravstvena Organizacija je aktuelnu deceniju (2020-2030.godine) proglasila “decenijom zdravog starenja” (6). Mnogi istraživački napori se ulažu da bi se osobama starije životne dobi obezbedila onakva funkcionalna sposobnost koja će im omogućiti blagostanje u ovom periodu života. S tim u vezi, velika pažnja se posvećuje “zdravom kognitivnom starenju” iako još uvek nije utvrđena tačna definicija ovog pojma. Poseban akcenat se stavlja na identifikovanje faktora na koje se potencijalno može uticati a koji su povezani sa većim rizikom od nastanka demencije: nizak stepen obrazovanja, socijalna izolacija i odsustvo kognitivne stimulacije, kao i depresija u srednjem životnom dobu, zatim loše navike i postojanje faktora rizika za ostale nezarazne bolesti. Skoro su identifikovana i tri nova faktora na koja se može uticati: preterano konzumiranje alkohola, traumatska povreda mozga i zagađenje vazduha, te se sada smatra da je kontrolisanjem ovih 12 rizikofaktora moguće sprečiti ili odložiti čak do 40% novih slučajeva demencije (263). Prema izveštaju *Lancetove* Komisije iz 2020-te godine, značaj pojedinačnog doprinosa svakog od ovih faktora u svim razvojnim periodima života, prikazan je na ilustraciji na sledećoj strani (Ilustracija 29). Čak trećina udela (13% od 40%) u faktorima na koje je moguće uticati se odnosi na faktore od značaja za formiranje kognitivne rezerve: nisko obrazovanje (7%), socijalna izolacija (4%) i fizička neaktivnost (2).

Cilj ovog istraživanja je bio da se na uzorku osoba starije životne dobi (65-80 godina), koji nemaju ustanovljene kognitivne poremećaje niti druga neurološka i psihijatrijska oboljenja, proceni kognitivno stanje korišćenjem kognitivnih evociranih potencijala i Montrealske procene kognicije te da se utvrdi prisustvo povezanost sa nivoom kognitivne rezerve i kvalitetom spavanja. Takođe, mali broj studija o elektrofiziološkim korelatima zdravog kognitivnog starenja nameće potrebe za daljim istraživanjima u ovoj oblasti.



Ilustracija 29. Udeo potencijalno promenljivih faktora rizika za nastanak demencije (preuzeto i adaptirano prema Livingston, et al. (263)).

5.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Uzorak u našem istraživanju je predstavljalo ukupno 106 ispitanika oba pola bez ustanovljenih patoloških kognitivnih poremećaja i koji nisu imali ni jedan kriterijum za isključenje iz studije a koji su dobrovoljno pristali da učestvuju u njemu. Nešto veći

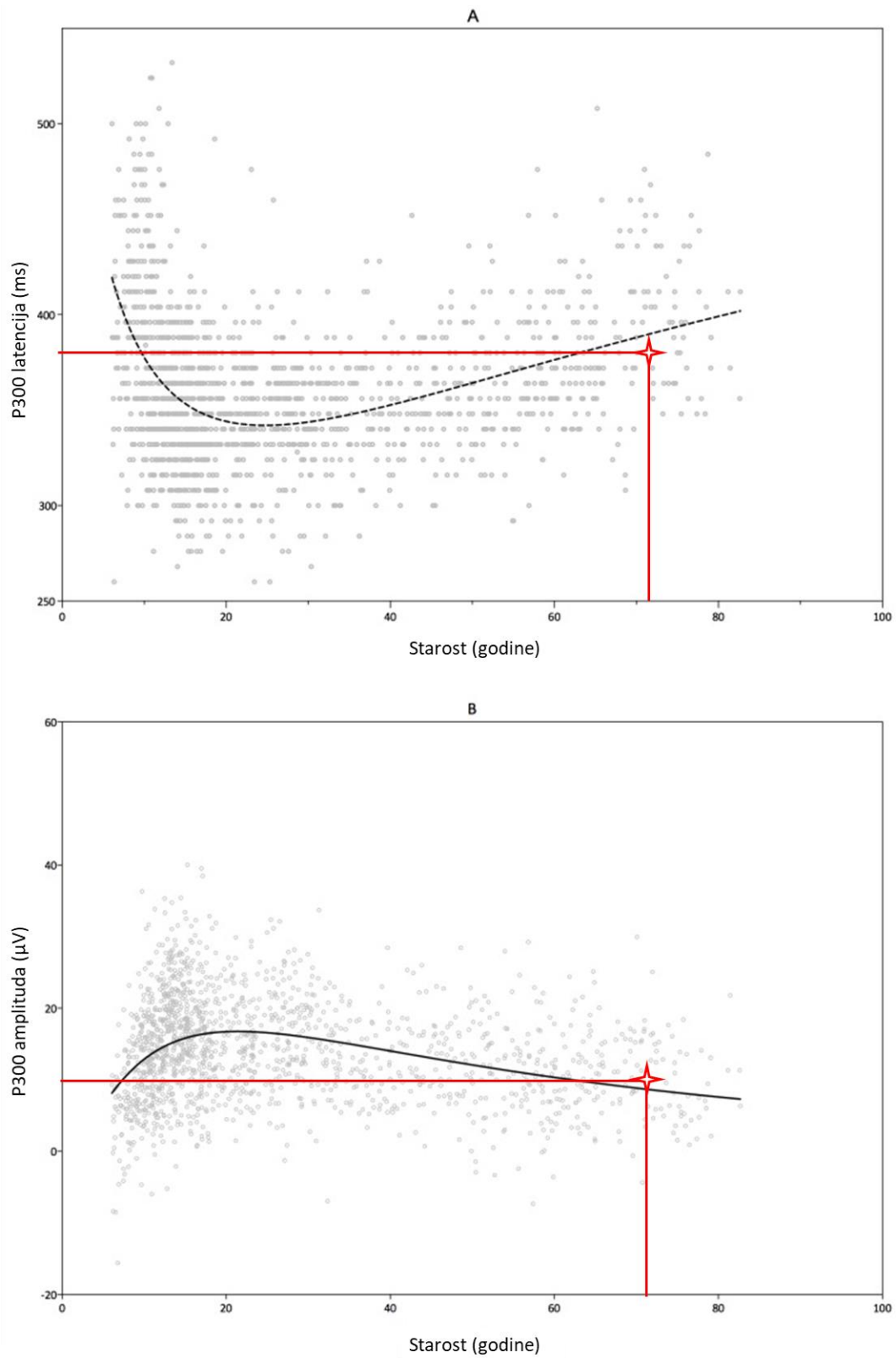
procenat uzorka su činili muškarci (58 ispitanika, odnosno 54,7%). Najveći broj ispitanika je pripadao starosnoj kategoriji 65-70 godina (44,43%), potom kategoriji od 71-75 godina (29,25%) i nešto manje kategoriji od 76-80 godina (26,41%). Budući da je prosečna starost uzorka iznosila tačno 72 godina, što je sredina ispitivanog starosnog opsega, može se tvrditi da dobijeni nalazi predstavljaju dobar reprezent populacije od 65-80 godina. U proseku su ispitanici imali više obrazovanje sa prosečnih 13,5 godina obrazovanja a podjednak procenat ispitanika (22%) je završio fakultet i višu školu. Budući da je pokazano da P300 talas ne korelira sa nivoom obrazovanja (279), to ovu metodu selektuje kao pouzdanu i u testiranju kognitivnog stanja osoba koje imaju i niže nivoe obrazovanja. Ovakav rezultat je dobijen i u domaćoj, klinički-orijentisanoj studiji na ukupno 90 pacijenata koji su imali traumatsku povredu mozga (280), gde je korišćen set neuropsiholoških testova uporedo sa metodom P300. Dok je nivo obrazovanja beležio značajnu povezanost sa neuropsihološkim testovima, metoda P300 se pokazala kao nezavisna od nivoa obrazovanja. Ovo je opredeljuje kao klinički pouzdanu metodu, oslobođenu kulturoloških uticaja i uticaja samog nivoa obrazovanja na procenu kognitivnih procesa (281). Jedna internacionalna studija na pacijentima obolelim od blagog kognitivnog poremećaja i Alchajmerove bolesti je takođe potvrdila korisnost metode P300 za procenu pretkliničke AB, pogotovo u populacijama niskog socioekonomskog i obrazovnog nivoa (282).

5.2. KARAKTERISTIKE P300 TALASA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Danas se za procenu kompletnog kognitivnog stanja koriste mnogobrojni neuropsihološki testovi koji su i najpouzdaniji dok parametri P300 talasa daju komplementarnu analizu kognitivnog stanja kod zdravih ispitanika, ali i onih sa neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima (283). Studije koje su ispitivale uticaj pola na parametre P300 talasa su u prethodnim periodima davale oprečne rezultate. Iako prvobitne studije nisu utvrdile razlike u parametrima P300 talasa između osoba ženskog

i muškog pola (115,120), kasnije studije su većinom tvrdile da su latencije kod muškaraca nešto duže i da su amplitude kod žena nešto veće (117). Pokazano je da fiziološke promene u nivoima polnih hormona kod žena imaju uticaja na neuronsku aktivnost i da estrogeni moduliraju širok spektar kognitivnih funkcija, što se reflektuje i na KEP (284). Međutim, neke studije tvrde da, nakon što se izvede korekcija zbog uticaja starosne dobi i rezultata mini-mental skora, ne postoje značajne polne razlike u P300 parametrima (131). Rezultati našeg istraživanja su takođe ukazali da se ni jedan od parametara P300 nije statistički značajno razlikovao među ispitanicima u odnosu na pol. Žene su ipak imale nešto kraće Fz (371,90 vs. 373,83 ms) i Cz latencije (378,13 vs. 380,95 ms), ali ta razlika nije bila statistički značajna u našem istraživanju. Takođe, ni u vrednostima Fz i Cz relativnih i apsolutnih amplituda nisu ustanovljene statistički značajne razlike. Moguće objašnjenje zašto nisu dobijene polne razlike u vrednostima je izbacivanje autlajera amplituda iz dalje statističke obrade u našem istraživanju, od kojih su četiri autlajera bila od osoba ženskog pola.

Uticaj starenja na latenciju i amplitudu P300 talasa je prethodno detaljno opisan (Ilustracija 6). Rezultati prosečne latencije i amplitude P300 talasa u našem istraživanju su vrlo komparabilni sa rezultatima sistematske meta-analize holandskih naučnika, što smo prikazali na ilustraciji na sledećoj stranici (Ilustracija 30, (98)). Budući da se smatra da se latencija P300 talasa odnosi na brzinu neuralnih procesa tokom percepcije i kognitivne evaluacije ciljnog stimulusa, prema *Salthousu*, ovaj kognitivni domen određuje čak do 79% starosno uzrokovanog varijabiliteta u kognitivnom propadanju (55,57), tako da se postepena deterioracija i u ostalim kognitivnim domenima može pripisati starosno-uzrokovanom propadanju ovog, bazičnog kognitivnog domena. Stepenn korelacije između P300 latencije i starosti je kod osoba mlađeg životnog doba nešto slabije izražen nego kod starijih osoba pa se tako koriste drugačije formule koje računaju regresijsku krivu za procenu latencije P300 talasa kod osoba do 45 godina i kod osoba koje su starije (285). Tako je nagib krive kod mlađih osoba manji (0,63 ms godišnje) dok je kod osoba starijih od 45 godina strm (2,0 ms godišnje). *Bravermen* i *Blum* su došli do zaključka na, u proseku mlađem, uzorku ispitanika da godišnje produženje latencije iznosi oko 0,72 ms ali da je strmina porasta mnogo veća u kasnijoj životnoj dobi (286).



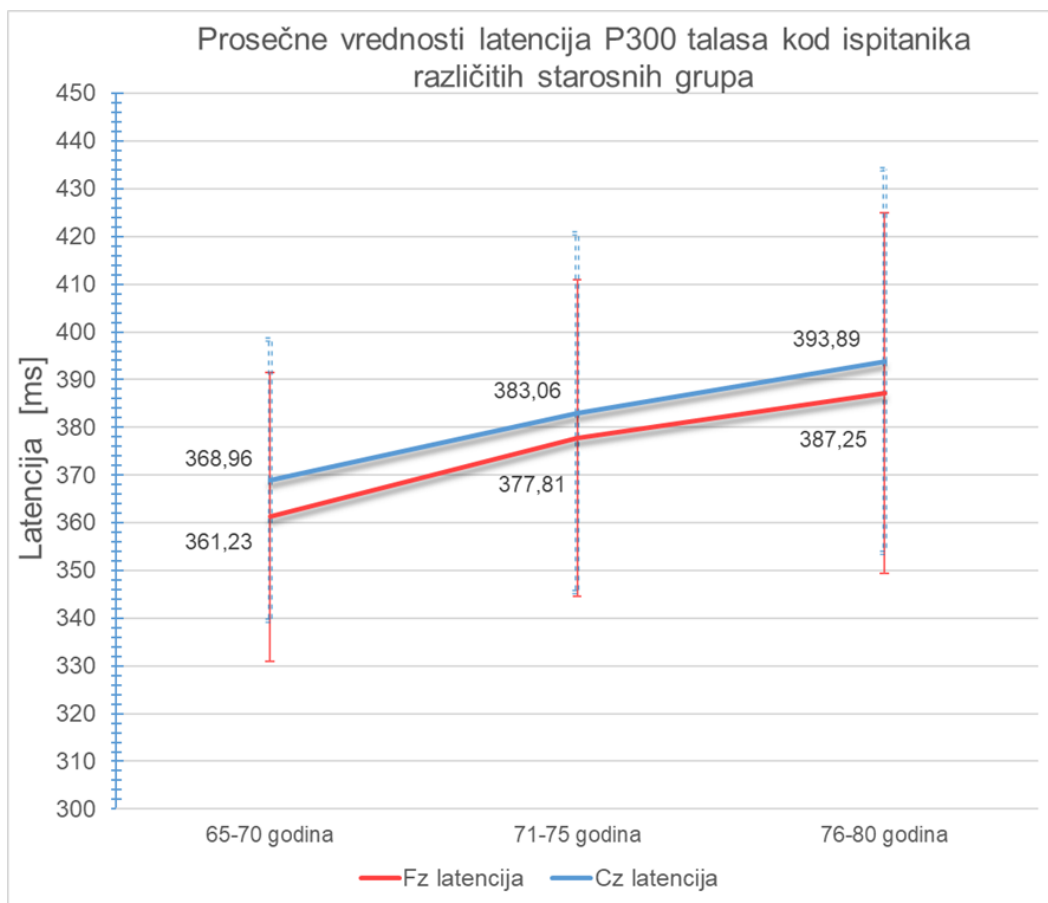
Ilustracija 30. Grafičko poređenje rezultata naše studije sa rezultatima holandske meta-analize (preuzeto i adaptirano od: van Dinteren i sar, 2014 (98)).

U našem istraživanju ustanovljena je statistički značajna povezanost skoro svih testiranih parametara P300 sa starošću (osim broja pogrešnih odgovora i Fz apsolutne amplitude). Najveći stepen korelacije dobi ispitanika je postojao sa parametrom Cz relativna amplituda ($r=-0,349$, $p<0,001$), potom sa reakcionim vremenom ($r=0,308$, $p<0,01$), Fz latencijom ($r=-0,306$, $p<0,01$), procentom tačnih odgovora ($r=-0,298$, $p<0,01$), Cz latencijom ($r=0,263$, $p<0,01$), Fz relativnom ($r=-0,247$, $p<0,01$) i Cz apsolutnom amplitudom ($r=-0,212$, $p<0,05$). Dobijeni rezultati govore u prilog da tokom normalnog starenja dolazi do produženja latencije i reakcionog vremena ali i do smanjenja amplituda kognitivnih evociranih potencijala kao i do smanjenja procenta tačnih odgovora što je u saglasnosti sa rezultatima iz literature (98,123). Takođe, ovakvi podaci selektuju metodu P300 talasa kao senzitivnu i efikasnu u kvantifikaciji kognitivnog starenja.

Prema literaturnim podacima, prosečne vrednosti latencije P300 talasa kod osoba starije životne dobi se dosta razlikuju u zavisnosti od korišćene paradigme i deskripcije uzorka pa se kreću u rang od 320 – 484 milisekundi (123). Prema jednom istraživanju na starijima, kod osoba koje u proseku imaju 63 godine, latencije su iznosile $368\pm 32,1$ ms (287). Druga studija na 30 zdravih ispitanika starosti 65-75 godina je utvrdila nešto kraću prosečnu latenciju koja je iznosila $363,07\pm 37,08$ ms (288). Istraživanje novijeg datuma na ukupno 62 zdrava ispitanika (50 žena i 12 muškaraca) starosti 60-74 godina je utvrdilo da se prosečne latencije P300 talasa merene iznad Cz elektrode razlikuju između starosnih podgrupa (289), pa su tako osobe starosti 65-69 imale Cz latenciju $351,86\pm 29,05$ ms a podgrupa 70-74 godine prosečno $370,19\pm 23,40$ ms. U našem istraživanju (prosečne starosti $72\pm 4,48$ godina) smo dobili samo devet milisekundi dužu Cz latenciju ($379,67\pm 36,14$ ms). Potrebno je napomenuti da je naše istraživanje sprovedeno na nešto starijem i skoro duplo većem uzorku i sa ravnomernijim uključivanjem osoba oba pola nego prethodno pomenuto istraživanje.

U Tabeli 20. smo u skladu sa sličnim istraživanjima, prikazali prosečne vrednosti dobijenih parametara P300 u tri starosne kategorije: 65-70 godina, 71-74 godina i 75-80 godina. Na skoro svim izmerenim parametrima KEP-a se vidi trend pogoršanja (produženja latencije, smanjenja amplitude, smanjenja procenta tačnih i povećanja broja pogrešnih odgovora), a primena ANOVA testa je i na većini parametara utvrdila

postojanje statistički značajnih razlika između grupa (Tabela 20). Ovo govori u prilog efikasnosti metode kognitivno-evociranih potencijala u praćenju kognitivnog stanja tokom starenja. Trend produživanja latencije tokom starenja je u saglasnosti sa prethodno navedenim istraživanjima na osobama starije životne dobi a prikazali smo ga na sledećoj ilustraciji (Ilustracija 31).



Ilustracija 31. Trend kretanja prosečnih vrednosti Fz i Cz latencije P300 talasa kod ispitanika iz tri uzrasne kategorije.

Po uzoru na prethodno pomenuto istraživanje brazilskih autora (289), a obzirom na značajnu povezanost starosti ispitanika sa latencijom P300, primenili smo regresijsku metodu te smo u našem istraživanju na ispitanicima uzrasta 65-80 godina predložili

jednačine kojima je moguće proceniti očekivanu vrednost latencije P300 talasa u zavisnosti od starosti individue, pojedinačno za Fz i Cz elektrodu:

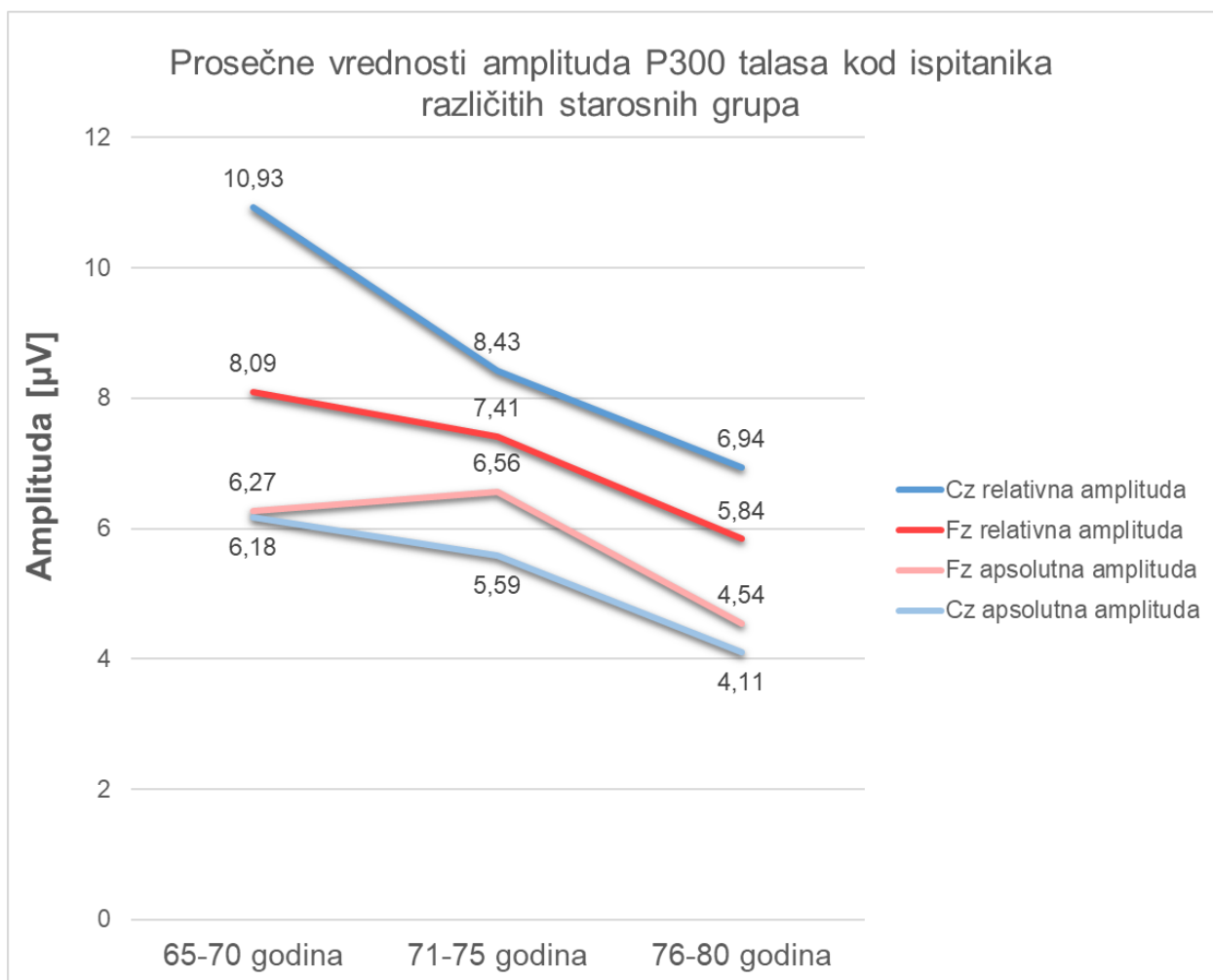
$$\text{latencija Fz} = 202,362 + 2,369 \times (\text{dob}) \quad [\text{ms}]$$

$$\text{latencija Cz} = 227,318 + 2,116 \times (\text{dob}) \quad [\text{ms}]$$

Na osnovu prikazane jednačine, strmina porasta prosečne Fz latencije P300 talasa tokom starenja iznosi 2,369 milisekundi godišnje, dok je za Cz latenciju nešto manja i iznosi 2,116 milisekundi godišnje. Ovakav rezultat je komparabilan sa spomenutom studijom (koja navodi strminu nagiba od 2,85 milisekundi za Cz latenciju) ali i sa domaćom studijom kod koje je strmina porasta iznosila 2,76 ms/god (131). U još jednom brazilskom istraživanju, strmina porasta je bila nešto kraća i iznosila je oko 1,5 milisekundi godišnje (290), dok je u češkoj studiji koja je koristila vizuelne KEP na nešto mlađem uzorku, strmina porasta iznosila prosečno oko 2,0 milisekunde (119). Kao što je prethodno pomenuto, strmina porasta prosečnih vrednosti latencije se razlikuje u zavisnosti od prosečne starosti i zastupljenosti ispitanika, prisustva ili odsustva kognitivnih poremećaja, paradigme koja je korišćena, kao i od mesta registracije.

Mišljenja oko dinamike prosečnih amplituda tokom životnog doba su različita. Generalno je usaglašeno mišljenje da se amplitude povećavaju do 21. godine života a potom dolazi do njihovog postepenog smanjivanja (98). Budući da je utvrđeno da su niže amplitude povezane sa lošijim postignućem na različitim kognitivnim testovima, ukazujući na različite aspekte procesuiranja informacija, merenje amplituda može da ukaže i na kognitivnu deterioraciju usled starenja (268). U literaturi se prosečne vrednosti amplituda kod starijih osoba kreću od 2,2 μV (291), preko 8,7 (131), sve do 18,5 μV (292), a rezultati našeg istraživanja se nalaze u okviru tih vrednosti. Naši nalazi govore u prilog da tokom starenja dolazi do postepene redukcije u skoro svim analiziranim vrednostima amplituda (Tabela 20) kao što je prikazano na ilustraciji 32, međutim, statistički značajne razlike

između tri ispitivane starosne grupe su otkrivene samo na domenu relativne Cz amplitude. Ovo je u saglasnosti sa literaturnim podacima koji su utvrdili postepeno smanjivanje amplituda P300 talasa tokom starenja koje je praćeno i opadanjem kognitivnih sposobnosti, pre svega radne memorije (293,294).



Ilustracija 32. Trend kretanja prosečnih vrednosti relativnih i apsolutnih Fz i Cz amplituda P300 talasa kod ispitanika iz tri uzrasne kategorije.

5.3. POVEZANOST KEP-a SA ANTROPOMETRIJSKIM PARAMETRIMA

U uvodu smo naveli da obim glave može pouzdano da aproksimira intrakranijalni volumen, odnosno volumen samog moždanog parenhima (143), te da postoje istraživanja koja povezuju kapacitet moždane rezerve (tzv. "pasivni" model) sa većim obimom glave (OG). Neka istraživanja su ukazivala da je veći OG povezan sa manjim kognitivnim oštećenjima kod Alchajmerove bolesti (144), a da su one osobe koje imaju manji OG u dva puta većem riziku od AB (145). Iz tog razloga smo prilikom postupka plasiranja elektroda na poglavinu ispitanika, beležili i vrednosti obima glave i rastojanja od iniona do naziona (IN). Istraživanja *Policha* o povezanosti P300 parametara i obima glave nisu toliko konzistentna (295) ali se na osnovu njegovih rezultata uočava tendencija kraćih latencija i većih amplituda kod osoba sa većim OG. Međutim, kasnija ispitivanja na monozigotnim blizancima su isključila povezanost P300 parametara sa veličinom glave (296) što je rezultat i naše studije (Tabela 21). Nasuprot tome, Spirmanov koeficijent korelacije je utvrdio postojanje statistički značajne pozitivne korelacije IN rastojanja sa procentom tačnih odgovora. Ovakav rezultat ukazuje da one starije osobe koje imaju veće rastojanje od iniona do naziona, daju i tačnije odgovore prilikom testiranja KEP-a, što bi moglo da bude pokazatelj veće moždane rezerve (tzv. "pasivni" model) ovih ispitanika.

Iz Tabele 21. se uočava da nije ustanovljena statistički značajna povezanost parametara P300 sa većinom ispitivanih antropometrijskih pokazatelja. U našem istraživanju, prosečna vrednost indeksa telesne mase (BMI) je iznosila $27,27 \pm 3,65$ kg/m² što predstavlja prekomernu telesnu masu (86), dok je oko četvrtina ispitanika bila gojazna (BMI ≥ 30 kg/m²). Budući da je poznato da se u kompartmanu subkutanog masnog tkiva nalazi najveći procenat telesnih masti (86) i da udaljenost od površine poglavine do kore mozga zavisi od debljine mekih tkiva ispod postavljenih elektroda a samim tim i od debljine potkožnog masnog tkiva (297), postoji osnovana pretpostavka da će i gojazne osobe imati snižene amplitude. Ovo je i dokazano na osobama ženskog pola koje su imale BMI preko 35 kg/m² (298). Takođe je očekivan uticaj gojaznosti na latencije P300 talasa jer je ova bolest savremenog doba praćena i promenama u nivou hormona i

insulinskom rezistencijom. Prethodno je utvrđeno da su promene u evociranim potencijalima prisutne kod mnogih osoba sa dijabetesom tipa 1 i 2 i da one ukazuju na male neuropsihološke promene koje nije moguće detektovati standardnim neuropsihološkim testiranjima (299). Kod gojazne dece su utvrđene kako smanjene amplitude, tako i produžene latencije P300 talasa što ukazuje na lošiju neuralnu aktivnost povezanu sa kognitivnim i senzornim procesuiranjem informacija kod ovih bolesnika (300). Neka prospektivna istraživanja su ukazala na to da je viši indeks telesne mase u srednjem životnom dobu povezan sa bržim kognitivnim propadanjem u starijoj dobi (301) a da je $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ udružen sa atrofijom prefrontalnog korteksa, prednjeg cingularnog girusa, hipokampusu i talamusu (302). Kao što se vidi iz Tabele I u prilogu, u našem istraživanju nisu postojale statistički značajne razlike između gojaznih ($N=25$) i onih koji to nisu. Ovo je u skladu sa nalazima većine studija iz literature koje nisu ustanovile povezanost BMI i parametara P300 (303). Moguć razlog za ovo je što je u naš uzorak ušlo svega 25 gojaznih osoba i što nije uzeta u obzir fizička aktivnost osoba što predstavlja zaseban i vrlo važan neuroprotektivni činilac u kognitivnom starenju. Međutim, kada smo posmatrali razlike u parametrima P300 talasa između ispitanika koji imaju dijabetes tipa 1 ili 2 ($N=15$), utvrdili smo da su naši ispitanici koji su imali dijabetes melitus, imali nešto duže Fz (374,27 vs. 372,74 ms) i Cz latencije (384,47 vs. 378,88 ms) ali ova razlika nije bila statistički značajna (Tabela IX u Prilogu 6). Takođe, skoro sve posmatrane amplitude su bile manje kod osoba sa dijabetesom ali ta razlika, opet, nije bila statistički značajna. Za ovu analizu je korišćen neparametrijski Mann-Vitnijev U test jer je bilo svega 15 ispitanika sa dijabetesom te bi za pouzdanije rezultate bilo neophodno proširenje uzorka kao i pribavljanje podataka o trajanju i kontrolisanosti bolesti.

5.4. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA POVREDAMA MOZGA

Prvi literaturni navod uticaja opšte anestezije na kognitivne funkcije je opisan na uzorku starijih pacijenata još 1955. godine (304), nakon čega se u medicinu uvodi termin postoperativna kognitivna disfunkcija (POKD) koja označava novonastalo kognitivno

oštećenje nakon opšte anestezije koje može da zahvati domene memorije, pažnje, kao i psihomotorne funkcije (305,306). Procedura svake operativne intervencije je stres za organizam ali se smatra da su ove posledice direktno uzrokovane opštom anestezijom (307). Dokazano je da propofol ispoljava negativne efekte u vidu destabilizacije neuronskog citoskeleta i sinaptičke reorganizacije u regionima hipokampusa, medijalnog prefrontalnog korteksa i strijatuma što se negativno odražava na procese memorije i ostale kognitivne procese (308). Mali je broj studija koristio metodu kognitivno-evociranih potencijala za procenu uticaja opšte anestezije na kogniciju. Utvrđeno je prolazno smanjenje amplitude P300 talasa prvog dana nakon intervencije, koje se vratilo na početne vrednosti posle nekoliko dana, dok neposredni uticaj na latenciju nije utvrđen u ovoj studiji (307). Ipak, prospektivna studija na uzorku pacijenata koji su imali operaciju ugradnje bajpasa je pokazala da se štetni efekti opšte anestezije uočavaju putem prolongiranih P300 latencija čak i tri godine nakon intervencije (309). Naši rezultati (Tabela II u Prilogu 6) ukazuju da postoje nešto duže latencije i manje amplitude P300 talasa kod onih koji su imali bar jednu opštu anesteziju (ili više) u životu ali ova razlika nije bila statistički značajna. Nedovoljan broj studija o kratkoročnim i dugoročnim posledicama opšte anestezije na parametre P300 nameće potrebe za daljim istraživanjima u ovom pravcu.

Osobe koje su imale traumatsku povredu mozga se suočavaju sa kratkoročnim i dugoročnim kognitivnim promenama u vidu deficita pažnje, koncentracije i egzekutivnih funkcija što se odražava i na parametre KEP-a u vidu produženih latencija i smanjenih amplituda (310). Neke druge studije ukazuju da dolazi do redukcije u amplitudama ali da ne postoje promene u latencijama P300 (311). Ipak, većina studija govori u prilog da u periodu od prvih godinu dana nakon povrede glave dolazi i do značajnih produženja latencije P300 i da metoda KEP može da služi u razlikovanju stepena težine povreda (280). U našem uzorku je bilo samo deset ispitanika koji su izjavili da su nekada u životu imali povredu glave što je svakako ograničilo mogućnost statističkih testova, a nedostajala je klinički verifikovana medicinska dokumentacija o težini i karakteru tih povreda. Naši rezultati, stoga nisu ustanovili statistički značajne razlike ni u jednom od ispitivanih parametara P300 (Tabela III).

5.4 POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA ŽIVOTNIM NAVIKAMA ISPITANIKA

Ispitujući uticaj navike konzumacije kafe na parametre P300 talasa, nije uočeno postojanje statistički značajne korelacije prosečnog broja popijenih kafa preko dana sa parametrima P300 (Tabela 21). U našem uzorku se svega 11 ispitanika izjasnilo da ne konzumira kafu a njih 95 je konzumira redovno, sa učestalošću od pola šolje na dan do najviše tri popijene kafe tokom dana (prosečno $1,90 \pm 0,66$ kafa). Ovakvi podaci su nametnuli korišćenje neparametrijskog Mann-Vitnijevog testa koji je pokazao da osobe koje ne konzumiraju kafu imaju statistički značajno veću Fz apsolutnu amplitudu P300 talasa ($9,37$ vs. $5,47 \mu V$, $p=0,021$) što se vidi u Tabeli IV u Prilogu 6. Istraživanja koja su ispitivala uticaj konzumiranja kofeina na P300 parametre su utvrdila da neposredna konzumacija kofeinskih napitaka (a pogotovo kafe) dovodi do neposrednog porasta P300 amplitude (312). Ispitanici u našem istraživanju su bili u kratkotrajnom apstinencijalnom periodu budući da nisu konzumirali kofeinske napitke niti alkohol minimalno 12h pre merenja tako da nije ni procenjivan akutni efekat konzumiranja kafe na P300. U saglasnosti sa našim rezultatima, jedna studija je pokazala da četvorodnevno uzdržavanje od, inače redovne konzumacije kofeina, značajno redukuje amplitude P300 talasa ali nema uticaja na latenciju (313). Imajući u vidu stimulatívno dejstvo na centralni nervni sistem putem blokade adenozijskih receptora a samim tim i prevencije umora (199), ovakvi dobijeni podaci bi mogli ukazivati na eventualnu mogućnost da niža amplituda onih koji konzumiraju kafu postoji ili usled veće neuralne efikasnosti ili usled prekomerne potrošnje hranljivih materija u neuronima što je posledica stimulatívno dejstva kofeina.

U našem ispitivanju je učestvovalo ukupno 16 pušača a prosečan broj popušanih cigara dnevno je iznosio $16,78 \pm 11,48$ (raspon od 3-50). Utvrđena je statistički značajna povezanost broja popušanih cigara sa Cz latencijom i Fz relativnom amplitudom (Tabela 21). Ispitanici koji su konzumirali cigarete su imali statistički značajno kraće Cz latencije ($358,25$ vs. $383,48$ ms, $p=0,014$) i veće Fz relativne amplitude ($9,93$ vs. $6,83 \mu V$, $p=0,029$). Takođe su imali i kraće Fz latencije ($357,94$ vs. $375,62$ ms) ali je ta razlika

pokazala granični nivo statističke značajnosti ($p=0,072$). Naši rezultati su u suprotnosti sa rezultatima studija koje govore da ne postoji statistički značajna razlika u latencijama između grupe pušača i nepušača ali da postoji značajno veća amplituda kod nepušača (314). Sistematska meta-analiza novijeg datuma koja je ispitivala samo uticaj redovnog konzumiranja cigareta na P300 amplitudu je ukazala na niže amplitude kod pušača (315). Moguće objašnjenje za ovakvu diskrepanciju je što su naši ispitanici bili pripadnici starije životne dobi, odnosno skoro 40 godina stariji od referentnih studija i što je kod nas bio relativno mali broj pušača ($N=16$) te je korišćena i neparametrijska statistika (Tabela V u Prilogu 6).

Poznato je da alkohol ispoljava štetne efekte po kognitivno funkcionisanje i da doprinosi procesima neurodegeneracije i, posledično, kognitivnom oštećenju (316). Uticaj na komponente P300 je i dalje upitan ali mnoge studije ukazuju na niže amplitude kod ljudi koji redovno konzumiraju alkohol (317), dok su podaci o njegovom uticaju na latencije P300 manje kongruentni (318). Naši ispitanici su u velikoj meri naveli da konzumiraju alkohol (njih 51 nasuprot 55 koji ga ne konzumiraju) te smo koristili parametarsku statistiku za poređenje ove dve grupe. Latencije P300 talasa kod onih koji konzumiraju alkohol su bile oko osam milisekundi kraće ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). Iako je utvrđeno da su ovi ispitanici imali i nešto kraće reakciono vreme, veće Cz amplitude, veći procenat tačnih odgovora i manji broj grešaka, te razlike takođe nisu bile statistički značajne (Tabela VI u Prilogu 6). Utvrđene su i manje Fz amplitude kod ovih ispitanika što je u saglasnosti sa navedenim istraživanjima, međutim ta razlika nije bila statistički značajna.

5.5. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA KARDIOVASKULARNIM FAKTORIMA RIZIKA

Hipertenzija predstavlja najučestaliju kardiovaskularnu bolest koja dovodi do strukturnih i funkcionalnih promena krvnih sudova što se na kraju odražava i na stanje bele mase mozga i kognitivno funkcionisanje osobe. Budući da metoda P300 spada u

senzitivne metode za procenu ranih promena u kognitivnom funkcionisanju, sproveden je određen broj istraživanja o uticaju povišenog krvnog pritiska na kognitivno-evocirane potencijale. Ustanovljeno je da se parametri P300 talasa kod starijih osoba koje su imale nedijagnostikovanu hipertenziju ne razlikuju značajno od kontrolne grupe ali su uočene produžene latencije N200 talasa (319). I u našem istraživanju je hipertenzija bila najučestalije oboljenje koje su ispitanici navodili (N=68) da imaju. Iako su latencije ispitanika koji imaju povišen krvni pritisak u proseku bile oko 11,5 milisekundi duže i amplitude nešto niže, ustanovili smo da ne postoje statistički značajne razlike u odnosu na ispitanike bez hipertenzije (Tabela VII u Prilogu 6). Ovakvi podaci su u potpunoj saglasnosti sa rezultatima drugih studija koje su utvrdile postojanje čak 10-18 milisekundi dužih latencija P300 talasa ali ta razlika nije bila statistički značajna u poređenju sa onima koji nisu imali hipertenziju (320).

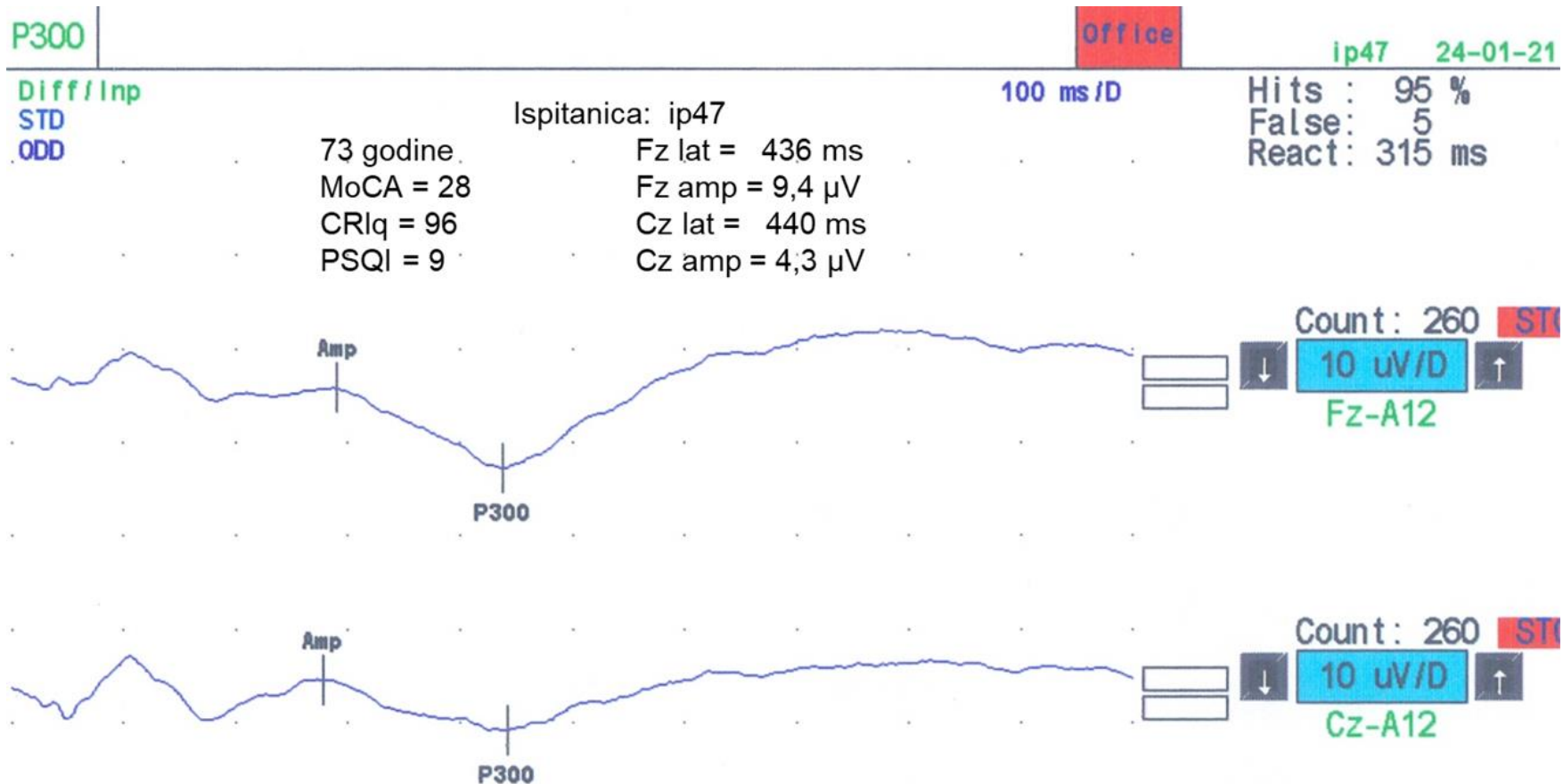
Uticaj atrijske fibrilacije kao najučestalijeg poremećaja ritma rada srca kod osoba starije životne dobi na neurokognitivno stanje nije definitivno razjašnjen ali se smatra da moguć etiopatogenetski mehanizam kognitivnog opadanja leži u potencijalnom formiranju tromboza ili u smanjenju minutnog volumena srca. Utvrđeno je da perzistentna atrijska fibrilacija daje određeni aditivni efekat na kognitivno pogoršanje osoba koje su imale operaciju u opštoj anesteziji (309). Takođe, primena beta blokatora kod nekih vrsta aritmija deluje na smanjenje amplitude KEP-a zbog prolaska ove vrste lekova kroz hematoencefalnu barijeru (321). U našem istraživanju je bilo ukupno 20 ispitanika koji su imali neku vrstu aritmije. Kod njih smo ustanovili nešto duže latencije i manje apsolutne amplitude, ali ta razlika opet nije bila statistički značajna (Tabela VIII u Prilogu 6).

5.6. POVEZANOST PARAMETARA KEP-a SA MONTREALSKOM PROCENOM KOGNICIJE

Montrealaska procena kognicije (MoCA test) je test osmišljen od strane kanadskog neurologa *Ziad Nasreddine*-a 1996. godine u svrhu skrininga blagog kognitivnog poremećaja (BKP), preveden je na 65 jezika i dijalekata i koristi se u oko 200 zemalja

sveta. Kao što je prethodno navedeno u poglavlju “Materijal i metode”, poseduje bolje psihometrijske karakteristike od mini-mental skale (MMSE) koja je, do sada, ipak nešto češće korišćen instrument u naučnim radovima. Utvrđeno je da amplituda P300 ne korelira a da latencija ima negativan smer korelacije sa rezultatima MMSE. Međutim, još uvek nije u potpunosti jasno koji kognitivni domen najbolje korelira sa P300 latencijom. Utvrđeno je da ona čak može da bude normalna iako rezultati neuropsiholoških testova i MMSE ukazuju na abnormalne vrednosti. To, pak, ukazuje da P300 latencija i neuropsihološki testovi predstavljaju različite procese uključene u sveukupnu kogniciju (290). Druga studija na obolelima od demijelinizacionih bolesti koja je u istraživanju koristila i MoCA test i MMSE, nije utvrdila povezanost parametara P300 sa MMSE, dok je povezanost ukupnog MoCA skora sa parametrima P300 pokazala visok stepen korelacije ($r=-0,592$ za latenciju i čak $r=0,766$ za amplitudu, $p<0,01$) što ukazuje na veću senzitivnost ovog testa (322). Skoro sve studije su utvrdile značajnu povezanost ukupnog MoCA skora sa latencijom P300 talasa, tako da je viši skor povezan sa kraćim latencijama (323).

U skladu sa podacima prethodno navedene studije, naše istraživanje takođe govori u prilog postojanja visokog stepena korelacije ukupnog skora na MoCA testu sa Fz latencijom ($r=-0,524$, $p<0,001$), sa Cz latencijom ($r=-0,490$, $p<0,001$) i izbornim reakcionim vremenom ($r=-0,332$, $p<0,001$). Negativan smer korelacije ukazuje da je lošije postignuće na MoCA testu (niži ukupni skor) povezano sa dužim latencijama P300 talasa i produženim reakcionim vremenom (Tabela 33). Iako većina studija, kao i naše istraživanje, govori u prilog ovome, postoje ispitanici kod kojih postoji diskrepancija između utvrđenih latencija P300 talasa i kognitivnih parametara što je samo još jedna potvrda da se u osnovi ovih metoda nalaze različiti procesi, te postoji neophodnost komplementarnog sagledavanja kognitivnog stanja svake osobe (neuropsihološki testovi zajedno sa KEP). Jedan ovakav slučaj iz našeg istraživanja je prikazan na ilustraciji na sledećoj stranici (Ilustracija 33).



Ilustracija 33. P300 parametri kao i rezultati MoCA, CRLq i PSQI testa ispitanice ip47.

Budući da je u našem istraživanju, stepen korelacije P300 latencija i ukupnog MoCA skora ($r=-0,524\dots-0,490$, $p<0,001$) (Tabela 33) mnogo veći nego stepen korelacije P300 latencija sa starošću ispitanika ($r=-0,306\dots-0,263$, $p<0,01$) (Tabela 18), a da sa druge strane, rezultat MoCA testa ne korelira sa godinama ispitanika ($r=-0,141$, $p=0,150$), može se zaključiti da latencije P300 talasa ne reflektuju samo brzinu procesuiranja informacija, koja linearno opada kao posledica fiziološkog starenja, već da su primenjive u evaluaciji i drugih kognitivnih procesa! S tim u vezi, pokušali smo da utvrdimo koji su domeni MoCA testa povezani sa parametrima P300 te smo koristili Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije da utvrdimo stepen i pravac povezanosti ovih pojava. Najveći stepen korelacije (takođe negativnog smera) je utvrđen sa domenom Vizuo-spacijalne sposobnosti ($r=-0,447$, $p<0,001$ za Cz latenciju i $r=-0,442$, $p>0,01$ za Fz latenciju) i sa domenom Pažnja, koncentracija i radna memorija ($r=-0,414$, $p<0,01$ za Fz latenciju i $r=-0,359$, $p<0,01$ za Cz latenciju). Stepen korelacije P300 latencija sa ova dva subdomena MoCA testa je veći nego stepen korelacije P300 latencija sa starošću što može da usmeri dalja istraživanja sa ciljem da se definitivno utvrde kognitivni domeni reflektovani u parametrima P300 talasa. Latencije P300 talasa takođe beleže statistički značajnu povezanost i sa domenom Egzekutivne funkcije ($p<0,01$) i Kratkoročna memorija ($p<0,05$). Izborno reakciono vreme takođe beleži negativan stepen korelacije sa ukupnim skorom, Vizuo-spacijalnim sposobnostima, Pažnjom, koncentracijom i radnom memorijom i sa domenom Jezik. Od povezanosti amplituda P300 talasa sa MoCA testom, beleži se postojanje povezanosti samo između Fz apsolutne amplitude i Egzekutivnih funkcija. Naučna literatura oskudeva u podacima o povezanosti pojedinih domena MoCA testa i parametara KEP-a, pogotovo kod osoba starije životne dobi. U istraživanjima na ispitanicima sa lezijom frontalnog režnja i zdravim ispitanicima, utvrđena je povezanost P300 latencija sa rezultatima neuropsiholoških testova: viših egzekutivnih funkcija, pažnje, fonemske fluentnosti, vizuokonstrukcionih sposobnosti (324). Budući da u tom ispitivanju nije korišćen MoCA test već poseban set neuropsiholoških testova, kao i to da je drugačiji uzorak ispitanika (pacijenti koji imaju ustanovljeno oštećenje frontalnog lobusa) nemoguće je izvršiti apsolutnu komparaciju sa našim uzorkom, ali svakako je ustanovljena korelacija sa sličnim setom kognitivnih domena kao u našem istraživanju. Istraživanje koje je koristilo MoCA test i KEP kod starijih osoba sa dijagnostikovanom

bolešću malih krvnih sudova je ustanovilo da kod ovih pacijenata postoji deficit u domenima Vizuo-spacijalnih sposobnosti, Egzekutivnih funkcija, Kratkoročne memorije, Jezika i računanja koji korelira sa latencijama P300, te da kombinacija ove dve metode (MoCA i P300) daje objektivnije rezultate u kognitivnoj proceni ispitanika (325).

5.7. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE I STAROSTI ISPITANIKA

Ukupna svetska populacija ima sve duži životni vek, pa je od velikog značaja kvalitetno starenje, uz očuvanje kognitivnih sposobnosti. Direktno u vezi sa ovakvim razmatranjem je istraživanje koncepta kognitivne rezerve i faktora koji mogu da je moduliraju i unaprede. Kognitivna rezerva (KR) se razvija tokom života u procesu obrazovanja i sticanja iskustava a odnosi se na efikasnost, sofisticiranost i intenzitet veza među neuronima centralnog nervnog sistema. Ona predstavlja značajnu komponentu kognitivnog zdravlja, koja obezbeđuje fleksibilniju sposobnost mozga da obrađuje zadatke, da improvizuje i pronalazi alternativne načine za efikasno funkcionisanje i utvrđeno je da smanjuje rizik od nastanka demencije (326). Budući da je KR hipotetski konstrukt, nemoguće ju je direktno izmeriti, tako da se koriste njeni pokazatelji za koje se smatra da imaju neuroprotektivno dejstvo i da su povezani sa boljim kognitivnim funkcionisanjem. Kao kombinacija ovih pokazatelja, ističe se svakako prethodno pomenuti Upitnik za procenu indeksa kognitivne rezerve (CR1q) koji je validiran i na kliničkoj populaciji obolelih od demencije (327). Iako je pokazao dobru pouzdanosti i povezanost sa koeficijentom inteligencije (251), skorašnje studije su dovele u pitanje njegovu validnost kod pacijenata obolelih od Alchajmerove bolesti kod kojih nije pokazao povezanost sa određenim neuropsihološkim testovima (327). Međutim, kod ovakvih pacijenata je moguće da je i protektivni efekat KR opao ispod mogućnosti da kompenzuje patološki supstrat AB (Ilustracija 7) (328).

Pre sprovođenja našeg istraživanja postavili smo hipotezu da će indeks kognitivne rezerve biti u pozitivnoj korelaciji sa starošću ispitanika, budući da KR oznažava hipotetski

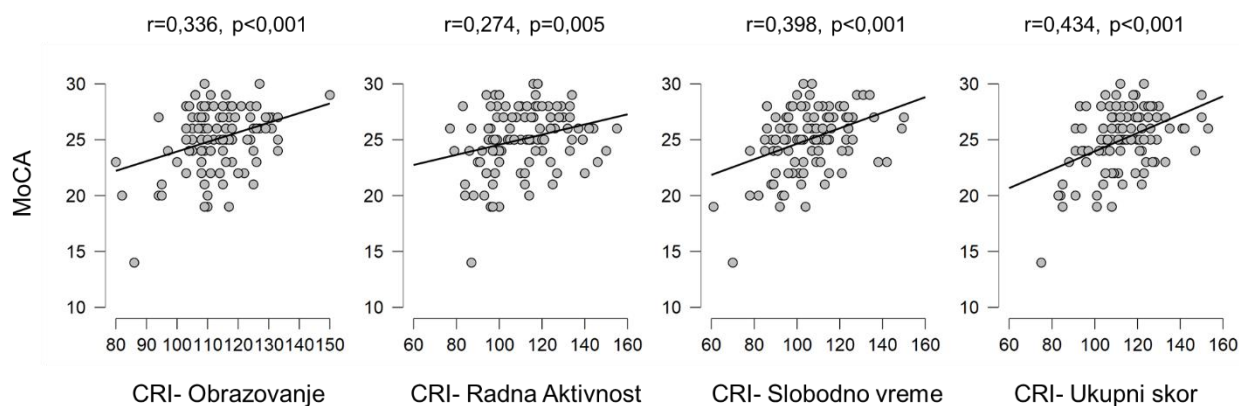
konstrukt koji u svojoj osnovi ima sticanje znanja kroz iskustvo. Pretpostavka je bila da one osobe koje su starije, imaju i veći indeks kognitivne rezerve. Da bismo utvrdili povezanost ovih parametara, izračunali smo Pirsonov koeficijent linearne korelacije. Dobijeni podaci (Tabela 29, Ilustracija 28) nisu ukazali na postojanje korelacija godina ispitanika sa CRI-Ukupnim skorom, poddomenom CRI-Radna Aktivnost i CRI-Slobodno Vreme. Obrazloženje za ovakve podatke leži u samoj kalkulaciji CRI_q indeksa prema uputstvu njegovog autora (251). Naime, tokom računanja indeksa, grubi podaci o ispitanikovom životnom iskustvu se statistički reskaliraju u odnosu na godine ispitanika jer se i očekuje uticaj životnog doba, odnosno starosti. Tokom postupka reskaliranja dolazi do anuliranja uticaja ispitanikovih godina na konačnu vrednosti ukupnog indeksa CRI_q i pojedinačnih domena tako da je i smisao dobijenog indeksa poređenje neuroprotektivnog uticaja prethodnog životnog iskustva između osoba različitih starosti. Utvrđena je jedino umerena ali visoko statistički značajna korelacija pozitivnog smera između poddomena CRI-Obrazovanje i starosti ispitanika. Objašnjenje za ovakav podatak bi trebalo potražiti uvidom u stanje socioloških prilika tokom pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka, u doba kada su naši ispitanici završavali srednjoškolsko obrazovanje i kada su bili u prilici da nastave školovanje. Naime, istorijski gledano, tokom druge polovine pedesetih i na samom početku šezdesetih godina, kada se tadašnja država oporavljala od Drugog svetskog rata, a u periodu kada su naši najstariji ispitanici završavali srednju školu, povećava se dostupnost obrazovanja jer počinje širenje školskih sistema i dolazak tzv. „drugog talasa“ u osnivanju samostalnih univerzitetskih odeljenja i fakulteta (329). To predstavlja potencijalno objašnjenje većeg indeksa kognitivne rezerve kod naših najstarijih ispitanika. Sa druge strane, šezdesetih godina prošlog veka a pogotovo tokom sedamdesetih godina, dolazi do većeg ekonomskog rasta u Jugoslaviji, te se formiraju radnička odmarališta na planinama i morima, dobijaju se stanovi preko preduzeća (330,331), što je potencijalno demotivisalo naše mlađe ispitanike (rođene početkom pedesetih godina prošlog veka) da svoje dodatno vreme i finansije investiraju u dalje školovanje. Ovakvi podaci ukazuju da i različite sociološke, kulturološke ali i finansijske prilike mogu da imaju značajan uticaj na formiranje indeksa kognitivne rezerve te ih treba imati u vidu.

5.8. POVEZANOST INDEKSA KOGNITIVNE REZERVE SA KOGNITIVNIM STANJEM ISPITANIKA (P300, MoCA)

U našem istraživanju smo koristili Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije da bismo utvrdili postojanje povezanosti između parametara kognitivnih evociranih potencijala sa svim pojedinačnim domenima CRIq upitnika. Nisu ustanovljene statistički značajne povezanosti ukupnog skora na CRIq upitniku sa parametrima KEP ali je povezanost latencije P300 talasa iznad Fz elektrode sa ukupnim skorom CRIq upitnika beležila granični nivo statističke značajnosti ($r=-0,186$; $p=0,056$). Dobijene su negativne korelacije niskog stepena između poddomena Radna Aktivnost sa Fz i Cz latencijama. Ovo govori u prilog da one osobe koje su imale izraženiji poddomen CRI-Radna Aktivnost (više godina radnog staža i/ili veći nivo kognitivne zahtevnosti i odgovornosti zanimanja), imaju i kraće latencije KEP-a. Ovo znači da je stepen fiziološkog usporavanja latencija P300 talasa manji ukoliko je osoba tokom dužeg perioda vremena obavljala zahtevne i odgovorne poslove. Naše istraživanje nije ustanovilo povezanost između samog broja godina obrazovanja i parametara P300 talasa (Tabela 31), ali smo ustanovili postojanje niskog stepena korelacije negativnog smera između poddomena CRI-Obrazovanje i Cz relativna amplituda (Tabela 30). Ispitanici koji su imali veću vrednost poddomena CRI-Obrazovanje, odnosno oni koji su se duže vremena obrazovali u odnosu na njihove vršnjake, su imali i manje vrednosti amplitude. Ovo je u saglasnosti sa istraživanjem koje je sprovedeno na zdravim i ispitanicima obolelim od amnestičkog BKP-a koje je putem korišćenja posebne eksperimentalne paradigme utvrdilo da su povišene vrednosti indeksa kognitivne rezerve CRIq povezane sa manjim porastom amplitude KEP-a tokom pojačanog mentalnog angažovanja, odnosno da kognitivna rezerva povećava neuralnu efikasnost (177).

Po uzoru na istraživanje korejskih autora, koji su na uzorku od ukupno 221 ispitanika starijeg životnog doba (prosečna starost oko 74 godine) ustanovili da ukupan skor Montrealske procene kognicije dobro reflektuje kognitivnu rezervu i da je senzitivnije pokazuje nego MMSE (332), izvršili smo poređenje pojedinih domena i ukupnog CRIq skora sa ukupnim skorom MoCA testa. Dobili smo vrlo slične podatke kao i pomenuta

studija, s tom razlikom da je stepen povezanosti MoCA skora sa subdomenom Slobodno Vreme i ukupnim CRIq skorom u našem istraživanju bio još izraženiji što se vidi na Ilustraciji 34. Ukupan indeks kognitivne rezerve naših ispitanika (osobe starosti 65-80 godina) je pokazao umeren stepen povezanosti sa rezultatom MoCA testa koji je bio visoko statistički značajan.



Ilustracija 34. Stepen korelacije sa nivoom statističke značajnosti između rezultata MoCA testa i CRIq upitnika.

Ovakvi podaci govore da, one osobe koje su tokom života akumulirale više životnog iskustva (procenjenog na osnovu svih poddomena i ukupnog CRIq skora), postižu i bolje vrednosti na testu Montrealske procene kognicije. Ovo bi moglo da potvrdi naučne stavove da kognitivna rezerva ima značajan neuroprotektivni uticaj tokom normalnog starenja mozga ali treba imati u vidu i još jednu značajnu činjenicu. Podaci koji se dobijaju prilikom popunjavanja svih ajtema CRIq upitnika zavise i od mnestičkih sposobnosti ispitanika, odnosno od njihovih mogućnosti da se prisete svih faktora bitnih za formiranje indeksa CRIq. U slučaju da je osoba blago kognitivno oštećena i ako je zahvaćen domen njene memorije, davaće oskudnije i netačne podatke prilikom popunjavanja upitnika, tako da mogu da se dobiju lažno niske vrednosti indeksa kognitivne rezerve u ovakvim slučajevima. Imajući ovo u vidu, u našem istraživanju smo se trudili da osim autoanamnestičkih podataka prilikom popunjavanja CRIq upitnika, dobijemo i podatke bračnog partnera, prijatelja ili člana porodice kako bismo dobili što

pouzdanije podatke. Ovo bi moglo sugerisati da postoji značajan protektivni uticaj kognitivne rezerve na rezultate Montrealske procene kognicije ali su svakako neophodna detaljnija i sistematičnija istraživanja u ovom pravcu.

5.9. POVEZANOST KOGNITIVNOG STANJA SA POKAZATELJIMA KVALITETA SPAVANJA

Prethodno smo opisali promene u arhitektonici i kvalitetu spavanja koje se dešavaju tokom starenja i predočili značaj spavanja za kognitivno funkcionisanje. Nažalost, pri izradi ove disertacije, nije bila dostupna metoda polisomnografije te smo u proceni parametara spavanja koristili upitnik Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja (PSQI) i dodatna pitanja u opštem upitniku koja se odnose na navike spavanja. PSQI upitnik poseduje dobru unutrašnju konzistenciju ($\alpha=0,80$) i vremensku stabilnost ($r=0,87$). Takođe, postoji visok stepen korelacije podataka iz upitnika sa polisomnografskim podacima što ukazuje na njegovu visoku konvergentnu validnost ($r=0,71-0,81$), a sve to ga preporučuje kao koristan i dostupan instrument u merenju kvaliteta spavanja (333). Studije koje su koristile ovaj upitnik su utvrdile da se subjektivni kvalitet spavanja smanjuje tokom zdravog starenja ali u nešto manjoj meri nego kod neuropsihijatrijskih pacijenata. Uticaj starosti na rezultate PSQI postaje uočljiv tek ako se grupa starijih osoba preko 80 godina uporedi sa mlađima (starosti 20-30 godina), najviše u domenu ukupnog skora (334). Granica za loš kvalitet spavanja na PSQI upitniku je postavljena na 5 (275), a ukupan skor na PSQI upitniku u našem istraživanju je iznosio 5,7 što govori u prilog nešto lošijeg prosečnog kvaliteta spavanja kod osoba starije životne dobi. U okviru našeg ispitivanog uzorka, nismo utvrdili povezanost ukupnog PSQI skora sa starošću ispitanika i nismo uočili starosne razlike u okviru tri posmatrane uzrasne kategorije ispitanika (Tabela 28). Ovakvi rezultati su očekivani, budući da smo spomenuli da kvalitet spavanja opada postepeno tokom starenja i da se starosne razlike uočavaju tek ako se stariji ispitanici uporede sa grupom mlađih ispitanika (334).

Prospektivne studije ukazuju da su faktori rizika za kognitivno propadanje kod osoba starije životne dobi dugačka latencija spavanja (duže od pola sata), trajanje

spavanja duže od osam časova, ali i kasno zaspavanje (posle tri časa ujutru) (335). Prosečno vreme kada su naši ispitanici odlazili na spavanje je bilo oko 23:08 časova i prosečno im je bilo potrebno oko 19 minuta da zaspe (latencija spavanja). Poredeći naše podatke sa revijalnim radovima koji navode da normalna latencija spavanja (vreme potrebno za zaspavanje) iznosi do 20 minuta (336), naši ispitanici su ulazili u navedeni referentni okvir za ovaj parametar. Iz Tabele 36. se može uočiti da smo ustanovili granični nivo statističke značajnosti ($p=0,062$) za povezanost latencije P300 talasa iznad Fz elektrode i vremena koje je bilo potrebno ispitanicima da zaspe. To znači da su oni ispitanici kojima je bilo potrebno više vremena da zaspe imali i nešto duže latencije P300 talasa, što je u saglasnosti sa prethodno pomenutim istraživanjem. Ovo može da ukaže na moguć uticaj ovog parametra na kognitivno stanje ispitanika ali je svakako neophodno dalje istraživanje kako bi se u potpunosti utvrdio uzročno-posledični odnos ove povezanosti. Neophodno bi bilo ispitati i dodatni uticaj eventualnog prisustva psihijatrijskih poremećaja (anksioznosti i depresije), nesanice ili nekog drugog parametra koji bi potencijalno mogao da utiče na obe ove vrednosti.

Naši ispitanici su se prosečno budili u 6:45 časova, što znači da su prosečno provodili u krevetu oko 7 časova i 37 minuta (Tabela 26). Od tog vremena, stvarno su spavali oko šest časova i dvadeset minuta, tako da je prosečna efikasnost spavanja iznosila oko 84%, što je skoro preporučenih 85%. Na osnovu podataka iz Mančesterske longitudinalne studije o kogniciji kod zdravih odraslih zaključeno je da efikasnost spavanja opada za 18,6% u periodu između 40-te i 100-te godine života (337) a da su oni ispitanici koji su imali veću efikasnost imali manju učestalost kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, artritisa i depresije. Rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili povezanost efikasnosti spavanja na celokupnom uzorku ni sa jednim od parametara kognitivno-evociranih potencijala ($p>0,05$), iako neke studije rađene na uzorku žena starije životne dobi ukazuju da je lošija efikasnost spavanja povezana sa lošijim egzekutivnim funkcijama i kognitivnim oštećenjem što je, za sada, utvrđeno samo kod žena (338).

Budući da istraživanja kod starijih osoba ukazuju da dremanje preko dana predstavlja potencijalni pokazatelj rizika za kognitivno opadanje (339), u našem istraživanju smo ispitili eventualno postojanje povezanosti ove navike i parametara

kognitivno-evociranih potencijala. Većina ispitanika je izjavila da ima običaj da drema preko dana (62 ispitanika ili 58,49%). Nismo utvrdili postojanje statistički značajnih razlika u parametrima KEP-a između onih ispitanika koji dremaju i onih koji ne dremaju preko dana ($p > 0,05$) ali smo utvrdili postojanje statistički značajne pozitivne korelacije između trajanja dremanja preko dana sa latencijom P300 talasa iznad verteksa ($r = 0,210$, $p < 0,05$), dok je sa latencijom iznad Fz elektrode ustanovljena granična statistička značajnost ($r = 0,179$, $p = 0,067$) (Tabela 36). Ovakvi podaci ukazuju da oni ispitanici koji imaju naviku da duže vremena dremaju preko dana, imaju i nešto duže latencije P300 talasa - što je u saglasnosti sa rezultatima i drugih istraživanja koja govore da je duže dremanje preko dana povezano sa lošijim kognitivnim funkcionisanjem (340) i većim rizikom za nastanak demencije (341).

Kognitivno-evocirani potencijali predstavljaju senzitivnu metodu za procenu kognitivnog stanja kod osoba koje su u kliničkim ili eksperimentalnim studijama lišene spavanja. Utvrđeno je da deprivacija spavanja dovodi do značajnog smanjenja amplitude i produženja latencije P300 talasa (342,343). Naša korelaciona analiza parametara P300 talasa sa poddomenima i ukupnim PSQI skorom je utvrdila postojanje statistički značajne povezanosti negativnog smera između relativne amplitude nad Cz elektrodom i ukupnog PSQI skora. Ovo znači da su osobe sa lošijim kvalitetom spavanja imale i nižu amplitudu P300 talasa. Budući da se zna da amplituda KEP-a reprezentuje stepen angažovanosti resursa pažnje, ovakav nalaz ukazuje da loš kvalitet spavanja deluje negativno na pažnju osobe, što je u saglasnosti sa sličnim, skorašnjim studijama (344). Takođe, u prilog činjenici da upotreba lekova za spavanje utiče negativno na pažnju te osobe govori i rezultat da je šesta komponenta PSQI upitnika (Upotreba lekova za spavanje) negativno korelirala sa Cz relativnom amplitudom ($r = -0,239$, $p < 0,05$) što je u saglasnosti sa literaturnim podacima (345). Dnevna disfunkcija negativno je korelirala još i sa apsolutnom Cz amplitudom ($r = -0,264$, $p < 0,01$), odnosno, ispitanici koji su imali izraženiju dnevnu disfunkciju su imali niže amplitude nad verteksom (Tabela 34). Na osnovu rezultata iz našeg istraživanja, postoji određena indikacija da je lošiji kvalitet spavanja povezan i sa nešto dužim latencijama P300 talasa, ali je ta povezanost bila na graničnom nivou statističke značajnosti u našem istraživanju ($r = 0,177$, $p = 0,070$ za Fz, odnosno $r = 0,180$, $p = 0,065$ za Cz latenciju). Takođe smo utvrdili da, što su duže spavali tokom noći,

ispitanici su imali i veći broj pogrešnih odgovora. Generalni zaključak analize povezanosti kognitivno-evociranih potencijala i parametara Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja je da je lošiji kvalitet spavanja povezan sa nižim amplitudama P300 talasa a donekle i sa dužim latencijama, pri čemu najznačajniji uticaj imaju upotreba lekova za spavanje i dnevna disfunkcionalnost osobe.

Iako su rezultati studija koje su se bavile ispitivanjem povezanosti lošijeg kvaliteta spavanja i kognitivnih sposobnosti starijih osoba u početku bili nekongruentni, sve je više novijih studija koje ukazuju da lošiji kvalitet spavanja utiče na kognitivne procese (241). Želeći da ispitamo postojanje povezanosti ukupnog skora i pojedinih komponenti Pitsburškog indeksa kvaliteta spavanja sa rezultatima Montrealske procene kognicije, dobili smo podatke prikazane u Tabeli 35. U velikoj kineskoj studiji koja je imala za cilj da utvrdi povezanost kvaliteta spavanja merenog pomoću PSQI upitnika i lošijeg kognitivnog funkcionisanja osoba starije životne dobi, utvrđeno da ukupan PSQI skor nije povezan sa kognitivnim postignućem već efikasnost spavanja, i to opet nešto više kod osoba ženskog pola (346). Ukupan PSQI skor u našem istraživanju je pokazao negativan smer korelacije sa ukupnim MoCA skorom, ali je ta povezanost bila na graničnom nivou statističke značajnosti ($r=-0,184, p=0,058$). Ovakav rezultat govori u prilog mogućeg postojanja negativnog uticaja lošeg kvaliteta spavanja na ukupne kognitivne sposobnosti iskazane kroz ukupan skor na MoCA testu, ali bi bilo neophodno sprovesti dodatna istraživanja kako bi se isključilo postojanje eventualnog uticaja nekih dodatnih faktora koji mogu da utiču na obe vrednosti. U studiji koja je specifično bila usmerena na utvrđivanje povezanosti kvaliteta spavanja sa kognitivnim postignućem na MoCA i MMSE testu na skoro 1000 ispitanika a koja je uključivala i pacijente obolele od blagog kognitivnog poremećaja je utvrdila da je stepen korelacije ukupnog MoCA skora i ukupnog PSQI skora statistički značajan ali vrlo mali i iznosi $r=-0,12$ (347). Moguće objašnjenje zašto je kod nas stanovljena manja statistička značajnost je verovatno mnogo veći uzorak u navedenoj studiji ali i drugačije karakteristike ispitanika (oko 30% ispitanika iz studije su imali blag kognitivni poremećaj). U našoj studiji smo utvrdili da je ukupan PSQI skor negativno korelirao sa domenom Egzekutivnih funkcija ($r=-0,196, p<0,05$) što je u skladu sa pomenutom studijom koja govori da loš kvalitet spavanja kod starijih osoba najselektivnije pogađa upravo egzekutivne funkcije (241). Naši rezultati takođe ukazuju

da Upotreba lekova za spavanje ima negativan smer korelacije sa više kognitivnih domena: Ukupan MoCA skor, Egzekutivne funkcije i Vizuospacijalne sposobnosti (Tabela 35). Egzekutivne funkcije su pokazale negativan smer korelacije još i sa Subjektivnim kvalitetom spavanja što je bilo statistički značajno. Komponente PSQI upitnika: Dnevna disfunkcija i Smetnje spavanja su takođe beležile negativan smer korelacije sa Vizuospacijalnim sposobnostima. Sve ovo govori u prilog tesne povezanosti kognitivnog funkcionisanja sa različitim pokazateljima kvaliteta spavanja.

Prethodno smo detaljno opisali dinamiku arhitektonike spavanja tokom životnog doba te objasnili promene u kvantitetu i kvalitetu spavanja i naznačili uticaj koji spavanje ima na kogniciju. Utvrđeno je da poremećaji spavanja negativno utiču na kognitivne funkcije tokom celog životnog doba (348). Da bismo ispitali moguće postojanje uticaja problema spavanja u nekom od prethodnih perioda na kognitivno funkcionisanje u starijoj životnoj dobi, na kraju PSQI upitnika smo dodali dopunsko pitanje kako bismo ustanovili eventualno postojanje nekog od poremećaja spavanja (insomnija, hipersomnija, opstruktivna sleep apnea, ...) u ranijim periodima života koji su trajali barem šest meseci. Manje od četvrtine ispitanika (N=25) je izjavilo da je imalo problema sa spavanjem u nekom od ranijih perioda. Na osnovu analize kognitivno-evociranih potencijala (Tabela 37) nismo ustanovili postojanje statistički značajnih razlika između osoba koje su ranije imale probleme sa spavanjem u trajanju od minimalno šest meseci i onih koje nisu imale te probleme. Moguće objašnjenje za ovakve rezultate je ili mali broj ispitanika u našem istraživanju koji su ranije imali probleme sa spavanjem ili zaista ne postoje dugoročni negativni efekti poremećaja spavanja na kognitivno funkcionisanje te su neophodna detaljnija istraživanja u ovom pravcu u smislu longitudinalnih studija.

U uvodnom poglavlju o značaju spavanja za kognitivno funkcionisanje smo takođe istakli i najnoviju longitudinalnu studiju iz oktobra 2021. koja je utvrdila da one starije osobe koje su navele da spavaju kraće od 5,5 časova ili duže od 7,5 časova imaju i povećan rizik od kognitivnog propadanja i demencije (240). Želeli smo da ispitamo eventualno postojanje razlika u parametrima kognitivno-evociranih potencijala između onih ispitanika koji su naveli da spavaju toliko (N=25) i onih ispitanika koji spavaju 5,5-7,5 časova (N=81). Ustanovili smo da su ti ispitanici imali statistički značajno veći broj

grešaka prilikom testiranja (Tabela 38). Latencije P300 talasa su kod ovih ispitanika bile u proseku duže za oko 13 milisekundi ali je ova razlika bila na граниčnom nivou statističke značajnosti ($p=0,052$) iznad Fz elektrode. Ovakvi nalazi potvrđuju rezultate prethodno pomenute studije o nepovoljnom uticaju suviše kratkog ili suviše dugog spavanja na kognitivno stanje.

5.10. MULTIPLE/VIŠESTRUKI REGRESIJE ANALIZE

Na kraju ovog istraživanja želeli smo da ispitamo koliki deo varijanse pojedinačnih parametara P300 talasa (latencije i amplitude) je moguće objasniti na osnovu varijanse nezavisnih varijabli. Ovu analizu smo koncipirali na osnovu novijeg članka koji je koristio sličan set instrumenata (kognitivno-evocirani potencijali, CRIq indeks kognitivne rezerve i Montrealska procena kognicije) i koji je imao za cilj da utvrdi elektrofiziološke pokazatelje kognitivne rezerve na, relativno malom broju ($N=20$), nedementnih starih osoba (328). Za formiranje predikcionih modela koristili smo seriju multiplih regresionih analiza u kojoj su zavisne varijable bile pojedinačni parametri P300 talasa (Fz latencija, Fz relativna amplituda, Fz apsolutna amplituda, Cz latencija, Cz relativna amplituda i Cz apsolutna amplituda), a prediktorske varijable koje smo koristili su bile: godine, ukupan MoCA skor, sva tri subdomena CRIq upitnika (CRI-Obrazovanje, CRI-Radna Aktivnost, CRI-Slobodno Vreme) i ukupan PSQI skor. Nismo koristili ukupan CRIq skor jer smo želeli da ispitamo pojedinačan prediktorski uticaj svakog subdomena od značaja za formiranje kognitivne rezerve, ali takođe, i da izbegnemo multikolinearnost prilikom analize. Na ovaj način smo uspeli da ispitamo pojedinačan doprinos varijabli od značaja za kognitivno funkcionisanje neke osobe (Tabele 39-41).

Predikcioni modeli za obe latencije P300 talasa su bili visoko statistički značajni ($p<0,001$). Sve ispitivane prediktorske varijable ukupno su objasnile 36,3% varijanse Fz latencije i 31,6% varijanse Cz latencije P300 talasa. Ukupan skor na Montrealskoj proceni kognicije je imao značajan doprinos predikciji oba modela ($\beta=-0,520$ za Fz i $\beta=-0,501$ za Cz latenciju P300 talasa), dok je starost ispitanika imala značajan doprinos za Fz latenciju

($\beta = 0,189$, $p = 0,040$) a za Cz latenciju je njen doprinos bio na graničnom nivou statističke značajnosti ($\beta = 0,172$, $p = 0,070$). Veza ukupnog MoCA skora je negativnog smera, što ukazuje na to da su oni ispitanici koji su imali veći rezultat na Montrealskoj proceni kognicije imali i kraće latencije P300 talasa, dok je starost ispitanika bila pozitivnog smera. Subdomen CRI-Radna Aktivnost je imao granični doprinos prediktivnom modelu za latenciju P300 talasa iznad Fz elektrode ($\beta = -0,194$, $p = 0,078$).

Predikcioni modeli za amplitude P300 talasa nisu bili statistički značajni osim za relativnu amplitudu P300 talasa iznad Cz elektrode ($p < 0,001$). Sve ispitivane prediktorske varijable zajedno su objasnile 21,9% varijanse relativne amplitude P300 talasa iznad verteksa. Značajan pojedinačni doprinos su imali subdomen CRI-Obrazovanje ($\beta = -0,367$, $p = 0,008$), ukupni PSQI skor ($\beta = -0,208$, $p = 0,027$) i starost ispitanika ($\beta = -0,223$, $p = 0,029$) (Tabela 41). Sve dobijene veze su negativnog predznaka što znači da je amplituda P300 talasa iznad verteksa bila manja ako je osoba bila starija ili ako je imala lošiji kvalitet spavanja. Ovakvi rezultati su u saglasnosti sa prethodno elaboriranim povezanostima parametara P300 talasa i ovih varijabli. Takođe smo prethodno ukazali da su povišene vrednosti indeksa kognitivne rezerve povezane sa manjim porastom amplitude kognitivno-evociranih potencijala što govori da kognitivna rezerva povećava neuralnu efikasnost, odnosno, dolazi do manjeg stepena angažovanosti resursa pažnje da bi se obavio neki zadatak (177). Ovo je u saglasnosti sa našim predikcionim modelom za amplitudu P300 talasa iznad verteksa koji govori da su one osobe koje su imale veću vrednost na subdomenu CRI-Obrazovanje, imale i manju amplitudu P300 talasa ($\beta = -0,367$, $p = 0,008$).

Zaključak

6. ZAKLJUČCI

1. U okviru ispitivanog uzorka nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti ukupnog skora Indeksa kognitivne rezerve sa starošću ispitanika ali je utvrđena pozitivna korelacija između subdomena Obrazovanje i starosti ($r=0,326, p<0,001$).
2. Utvrđena je statistički značajna povezanost latencije i amplitude P300 talasa ($p<0,05$) sa starošću ispitanika pri čemu se amplituda smanjuje tokom godina, a latencija produžava, što metodu kognitivno-evociranih potencijala čini superiornijom u praćenju kognitivnog starenja od testa Montrealske procene kognicije čiji rezultati nisu bili u korelaciji sa starošću ispitanika ($r=-0,141; p=0,150$).
3. Nije ustanovljena statistički značajna korelacija parametara P300 talasa sa ukupnim indeksom kognitivne rezerve, ali je uočena neophodnost sagledavanja vrednosti svih pojedinačnih domena, pri čemu je ustanovljeno postojanje povezanosti viših vrednosti domena Radna Aktivnost sa kraćim latencijama P300 talasa i viših vrednosti domena Obrazovanje sa manjim relativnim amplitudama P300 talasa. Ispitivanje pojedinih životnih navika nameće potrebe za detaljnijim istraživanjima.
4. Utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne povezanosti ukupnog skora Montrealske procene kognicije (MoCA) sa latencijama P300 talasa i izbornim reakcionim vremenom koje su bile negativnog smera i umerenog do velikog stepena, posebno za domene: Vizuo-spacijalne sposobnosti i Pažnja, koncentracija i radna memorija.
5. Utvrđena je visoko statistički značajna povezanost indeksa kognitivne rezerve sa rezultatima MoCA testa, koja je bila umerenog stepena ($r=0,434; p<0,001$).
6. Kod ispitanika su prosečne vrednosti dobijene Pitsburškim indeksom kvaliteta spavanja (PSQI) pokazale nešto lošiji kvalitet spavanja ($5,70\pm 3,44$) od preporučenih vrednosti ($PSQI<5$) što je bilo u korelaciji sa nižom relativnom amplitudom P300 talasa, a posebno u domenima: Dnevna disfunkcionalnost osobe i Upotreba lekova za spavanje.

7. Upotrebom PSQI i MoCA testa je utvrđeno da je lošije spavanje kod osoba starije životne dobi povezano sa njihovim slabijim egzekutivnim funkcionisanjem ($r=-0,196;p<0,05$), a duže dremanje preko dana sa dužim latencijama P300 talasa ($r=0,210;p<0,05$).
8. Kod ispitanika sa prisutnim faktorima rizika (hipertenzija, aritmije, dijabetes melitus) u odnosu na osobe bez faktora rizika, registrovane su duže latencije P300 talasa, ali bez postojanja izrazite statističke značajnosti.
9. Sprovedeno istraživanje je pokazalo da je za procenu i kompleksno sagledavanje kognitivnog starenja neophodna upotreba kognitivno-evociranih potencijala, Montrealske procene kognicije, ali i pojedinačnih domena indeksa kognitivne rezerve.

ZAVRŠNA REČ

Značaj sprovedenog istraživanja se ogleda u doprinosu izučavanja kognitivnog starenja pomoću metode kognitivno-evociranih potencijala u čemu se ona pokazala kao izuzetno efikasna. Studijom je obuhvaćeno preko stotinu ispitanika prosečne starosti 72 godine bez istorije o postojanju neuroloških i psihijatrijskih stanja koja bi mogla uticati na parametre P300 talasa čime su obogaćena saznanja iz oblasti normalnog starenja mozga. Produženje prosečnog životnog veka nameće potrebe za pronalaženjem novih strategija za odlaganje nastanka i ublažavanja simptoma demencije u okviru čega se posebno izdvaja koncept kognitivne rezerve. Osobe sa boljom rezervom, zahvaljujući većoj adaptabilnosti kognitivnih procesa, imaju manju podložnost prema starenju mozga, patologiji ili povredi te efikasnije prevazilaze funkcionalne poremećaje koje ih prate. Naše istraživanje je ukazalo na postojanje povezanosti kognitivnog stanja starijih osoba sa pojedinim domenima značajnim za formiranje rezerve. Takođe smo ukazali na povezanost pojedinih aspekata kvaliteta spavanja sa kognitivnim stanjem starijih osoba. Istraživanje je ukazalo na značaj detaljnog ispitivanja kognitivnog statusa starijih osoba i traženja postupaka i metoda za očuvanje i unapređenje kognitivne rezerve, a sve u cilju poboljšanja kvaliteta života i samostalnosti starih osoba.

Literatura

7. LITERATURA

Reference

1. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>
2. Growing at a slower pace, world population is expected to reach 9.7 billion in 2050 and could peak at nearly 11 billion around 2100 | UN DESA | United Nations Department of Economic and Social Affairs [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2019.html>
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303–8.
4. Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: A Clinical Approach*. Butterworth-Heinemann; 2003.
5. Pavlović DM. *Neurologija*. 2. izd. Beograd: Orionart; 2016.
6. Organization WH. World report on ageing and health [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>
7. Fillit HM, Butler RN, O'Connell AW, Albert MS, Birren JE, Cotman CW, et al. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc*. 2002 Jul;77(7):681–96.
8. Oswald J, Guye S, Liem F, Rast P, Willis S, Röcke C, et al. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change. *Rev Neurosci*. 2019 Dec 18;31(1):1–57.
9. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jan;7(1):30–40.
10. Clare L, Wu Y-T, Teale JC, MacLeod C, Matthews F, Brayne C, et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017 Mar;14(3):e1002259.
11. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(4).
12. deGroot J, Chusid GJ. *Korelativna neuroanatomija i funkcionalna neurologija*. Beograd: Savremena administracija; 1990.
13. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3295–301.
14. Anderton BH. Changes in the ageing brain in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997 Dec 29;352(1363):1781–92.

15. Storsve AB, Fjell AM, Tamnes CK, Westlye LT, Overbye K, Aasland HW, et al. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014 Jun 18;34(25):8488–98.
16. Sowell ER, Thompson PM, Toga AW. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2004 Aug;10(4):372–92.
17. Tamnes CK, Walhovd KB, Dale AM, Østby Y, Grydeland H, Richardson G, et al. Brain development and aging: overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage*. 2013 Mar;68:63–74.
18. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer’s disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014 Jun;117:20–40.
19. Morey RA, Selgrade ES, Wagner HR, Huettel SA, Wang L, McCarthy G. Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Hum Brain Mapp*. 2010 Nov;31(11):1751–62.
20. Fjell AM, Westlye LT, Grydeland H, Amlien I, Espeseth T, Reinvang I, et al. Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiol Aging*. 2013 Oct;34(10):2239–47.
21. Liu H, Wang L, Geng Z, Zhu Q, Song Z, Chang R, et al. A voxel-based morphometric study of age- and sex-related changes in white matter volume in the normal aging brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:453–65.
22. Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, Bucur B, White LE, Cabeza R, et al. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J Cogn Neurosci*. 2009 Feb;21(2):289–302.
23. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci*. 2017 May;67(3):345–51.
24. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2012 Jan;7(1):61–73.
25. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004 May;5(5):347–60.
26. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):226–39.
27. West MJ. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiol Aging*. 1993 Aug;14(4):287–93.
28. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*. 1997 Oct 17;278(5337):412–9.
29. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging*. 2001 Jun;22(3):347–8; discussion 353-354.

30. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear.* 2015 Aug;36(3):111–21.
31. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.* 1991 Oct;30(4):572–80.
32. Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Mar 7;13(4):240–50.
33. Coleman PD, Flood DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1987 Dec;8(6):521–45.
34. Lippa CF, Hamos JE, Pulaski-Salo D, DeGennaro LJ, Drachman DA. Alzheimer's disease and aging: effects on perforant pathway perikarya and synapses. *Neurobiol Aging.* 1992 Jun;13(3):405–11.
35. Terman A, Brunk UT. Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Aug;36(8):1400–4.
36. Joseph JA, Denisova N, Fisher D, Bickford P, Prior R, Cao G. Age-related neurodegeneration and oxidative stress: putative nutritional intervention. *Neurol Clin.* 1998 Aug;16(3):747–55.
37. Kurdi M, Alghamdi B. Is granulovacuolar degeneration an essential pathological component of Alzheimer's disease? A review of the pathogenesis and histochemistry of old studies. *Folia Neuropathol.* 2020;58(4):277–86.
38. Zou K, Abdullah M, Michikawa M. Current Biomarkers for Alzheimer's Disease: From CSF to Blood. *J Pers Med.* 2020 Aug 12;10(3):85.
39. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1991;82(4):239–59.
40. Dickson DW. Senile cerebral amyloidosis (pathological aging) and cognitive status predictions: a neuropathology perspective. *Neurobiol Aging.* 1996 Dec;17(6):936–7; discussion 945-947.
41. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:329–52.
42. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Schneider JA, Bennett DA. Relation of neuropathology with cognitive decline among older persons without dementia. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:50.
43. Kuhn J, Sharman T. Cerebral Amyloid Angiopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556105/>
44. Kalaria RN. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther.* 1996;72(3):193–214.
45. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol.* 2002 May 1;67(1):53–83.

46. Zanto TP, Gazzaley A. Aging of the frontal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:369–89.
47. Meraz-Ríos MA, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernández J, Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer’s Disease. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:59.
48. Ferretti MT, Cuello AC. Does a pro-inflammatory process precede Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment? *Curr Alzheimer Res*. 2011 Mar;8(2):164–74.
49. Brown RE. Hebb and Cattell: The Genesis of the Theory of Fluid and Crystallized Intelligence. *Front Hum Neurosci*. 2016 Dec 15;10:606.
50. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:201–26.
51. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2010 Sep;16(5):754–60.
52. Thorvaldsson V, Macdonald SWS, Fratiglioni L, Winblad B, Kivipelto M, Laukka EJ, et al. Onset and rate of cognitive change before dementia diagnosis: findings from two Swedish population-based longitudinal studies. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2011 Jan;17(1):154–62.
53. McDonough IM, Bischof GN, Kennedy KM, Rodrigue KM, Farrell ME, Park DC. Discrepancies between fluid and crystallized ability in healthy adults: a behavioral marker of preclinical Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2016 Oct;46:68–75.
54. Tadayon E, Pascual-Leone A, Santarnecchi E. Differential Contribution of Cortical Thickness, Surface Area, and Gyrfication to Fluid and Crystallized Intelligence. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2020 Jan 10;30(1):215–25.
55. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996 Jul;103(3):403–28.
56. Finkel D, Pedersen NL. Processing speed and longitudinal trajectories of change for cognitive abilities: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2004;11(2–3):325–45.
57. Verhaeghen P, Salthouse TA. Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychol Bull*. 1997 Nov;122(3):231–49.
58. Schaie KW. What Can We Learn From Longitudinal Studies of Adult Development? *Res Hum Dev*. 2005;2(3):133–58.
59. Cohen RA, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:149–80.
60. Glisky EL. Changes in cognitive function in human aging. In: Riddle DR, editor. *Brain aging: Models, methods, and mechanisms* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3885/>

61. Đurđević DF, Zdravković S. Uvod u kognitivne neuronauke. 1.izd. Zrenjanin: Gradska narodna biblioteka "Žarko Zrenjanin"; 2013.
62. Brinar V, et al. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
63. Marić J. Klinička psihijatrija. 11. izd. Beograd: autorsko izdanje; 2005.
64. Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci.* 1994 Jan 1;17(2):75–9.
65. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Qué PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2008 May;18(5):1201–9.
66. Rönnlund M, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson L-G. Stability, Growth, and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory: Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychol Aging.* 2005;20(1):3–18.
67. Fleischman DA, Wilson RS, Gabrieli JDE, Bienias JL, Bennett DA. A longitudinal study of implicit and explicit memory in old persons. *Psychol Aging.* 2004 Dec;19(4):617–25.
68. Brockmole JR, Logie RH. Age-Related Change in Visual Working Memory: A Study of 55,753 Participants Aged 8–75. *Front Psychol.* 2013 Jan 29;4:12.
69. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, McDonald-Miszczak L, Dixon RA. Short-term longitudinal change in cognitive performance in later life. *Psychol Aging.* 1992 Dec;7(4):571–84.
70. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2003 Dec;3(4):255–74.
71. Lezak MD. The Problem of Assessing Executive Functions. *Int J Psychol.* 1982;17(1–4):281–97.
72. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135–68.
73. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol.* 2000 Aug;41(1):49–100.
74. Purić DB. Odnos egzekutivnih funkcija i crta ličnosti [Internet]. [Belgrade]: University of Belgrade; 2014 [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/3328>
75. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov;29(4):737–52.
76. Zec RF, Markwell SJ, Burkett NR, Larsen DL. A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2005 Oct;11(6):716–26.
77. Kempler D, Teng EL, Dick M, Taussig IM, Davis DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 1998 Nov;4(6):531–8.
78. Bäckman L, Wahlin Å, Small BJ, Herlitz A, Winblad B, Fratiglioni L. Cognitive functioning in aging and Dementia: The Kungsholmen project. *Aging Neuropsychol Cogn.* 2004;11(2–3):212–44.

79. Semnic MD, Semnic R, Nikolašević Ž, Ignjatović VVB, Stankov TŽV, Kostić S, et al. Performance on the Rey-Osterrieth complex figure test and the correlation with the magnetic resonance imaging brain lesion volume in multi-infarct versus small vessel disease dementia. *Vojnosanit Pregl*. 2021 Feb 9;78(1):40–6.
80. Howieson DB, Holm LA, Kaye JA, Oken BS, Howieson J. Neurologic function in the optimally healthy oldest old. *Neuropsychological evaluation*. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):1882–6.
81. Correia R, Barroso J, Nieto A. Age-Related Cognitive Changes: The Importance of Modulating Factors. *J Geriatr Med Gerontol*. 2018 Jun 30;4(2):048.
82. Berger H. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 1929;87(1):527–70.
83. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, MA, USA: A Bradford Book; 2005.
84. Nunez PL, Srinivasan R. *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
85. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, Mccallum WC, Winter AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*. 1964 Jul 25;203:380–4.
86. Barak O, Karan V, Slavić D, Popović A, Bogdan M, Olujić S, et al. *Praktikum iz fiziologije*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2020.
87. Hernandez A. Evoked Potentials as Neurophysiologic Tools to Evaluate Stroke. *J Neurol Stroke*. 2015 Feb 16;2(1):00046.
88. Chiappa K, editor. *Evoked potentials in clinical medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990.
89. Washnik NJ, Anjum J, Lundgren K, Phillips S. A Review of the Role of Auditory Evoked Potentials in Mild Traumatic Brain Injury Assessment. *Trends Hear*. 2019 Apr 18;23:2331216519840094.
90. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. The neurophysiology of P 300--an integrated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(8):1480–8.
91. Bareš M. Cognitive evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2018 Apr 1;129(4):e10.
92. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965 Nov 26;150(3700):1187–8.
93. Ritter W, Vaughan HG. Averaged evoked responses in vigilance and discrimination: a reassessment. *Science*. 1969 Apr 18;164(3877):326–8.
94. Event-related potential [Internet]. Wikipedia. 2021 [cited 2021 Nov 7]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Event-related_potential&oldid=1045367059

95. Picton TW, Stuss DT. Neurobiology of conscious experience. *Curr Opin Neurobiol.* 1994 Apr;4(2):256–65.
96. Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Feb;106(2):156–64.
97. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975 Apr;38(4):387–401.
98. van Dinteren R, Arns M, Jongsma MLA, Kessels RPC. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(2):e87347.
99. Hansenne M. [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2000 Aug;30(4):191–210.
100. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2335–40.
101. Fabiani M, Gratton G, Karis D, Donchin E. Definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related brain potential. *Adv Psychophysiol.* 1987 Jan 1;2:1–78.
102. Alexander JE, Polich J, Bloom FE, Bauer LO, Kuperman S, Rohrbaugh J, et al. P300 from an auditory oddball task: inter-laboratory consistency. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 1994 Jun;17(1):35–46.
103. Dejanović M, Ivetić V, Nestorović V, Erić M, Stanojević Z, Leštarević S. The role of P300 event-related potentials in the cognitive recovery after the stroke. *Acta Neurol Belg.* 2015 Dec;115(4):589–95.
104. Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review. *Brain Topogr.* 2014 Jul;27(4):467–79.
105. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1998 Jan;15(1):14–33.
106. Novak GP, Ritter W, Vaughan HG, Wiznitzer ML. Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Apr;75(4):255–75.
107. Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128–48.
108. Filipović SS, Bugarski-Kirola D, Paunović VR, Kostić VS. P300 in schizophrenia. *Psihijatr Danas.* 1994;26(4):277–96.

109. Nehra R, Grover S, Chetri D, Sood A, Das CP. P300 latency and neurocognitive functioning in recently diagnosed human immunodeficiency virus patients. *Indian J Psychol Med.* 2012 Oct;34(4):376–80.
110. Braverman ER, Blum K, Damle UJ, Kerner M, Dushaj K, Oscar-Berman M. Evoked potentials and neuropsychological tests validate Positron Emission Topography (PET) brain metabolism in cognitively impaired patients. *PloS One.* 2013;8(3):e55398.
111. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology.* 2001 May;38(3):557–77.
112. Nash AJ, Fernandez M. P300 and allocation of attention in dual-tasks. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 1996 Oct;23(3):171–80.
113. Barak O, Ivetić V, Filipović D, Naumović N, Lukac D, Drapsin M, et al. [Event-related potentials following exercise bouts of different intensity]. *Med Pregl.* 2007 Dec;60(11–12):531–5.
114. Sangal B, Sangal JM. Topography of auditory and visual P300 in normal adults. *Clin EEG Electroencephalogr.* 1996 Jul;27(3):145–50.
115. Polich J. Normal variation of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986 May;65(3):236–40.
116. Niwa S, Hayashida S. Nd and P300 in healthy volunteers. *Environ Res.* 1993 Aug;62(2):283–8.
117. Hirayasu Y, Samura M, Ohta H, Ogura C. Sex effects on rate of change of P300 latency with age. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2000 Feb;111(2):187–94.
118. Melynyte S, Wang GY, Griskova-Bulanova I. Gender effects on auditory P300: A systematic review. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2018 Nov;133:55–65.
119. Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Res.* 2012 Jun 1;62:9–16.
120. Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer MR. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Jul;91(1):18–20.
121. Polich J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991;42:304–23.
122. Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory, and Applications. In: Berntson G, Cacioppo JT, Tassinary LG, editors. *Handbook of Psychophysiology.* 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 85–119.
123. Pavarini SCI, Brigola AG, Luchesi BM, Souza ÉN, Rossetti ES, Fraga FJ, et al. On the use of the P300 as a tool for cognitive processing assessment in healthy aging: A review. *Dement Neuropsychol.* 2018 Mar;12(1):1–11.

124. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain J Neurol.* 1978 Dec;101(4):635–48.
125. Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer’s disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res.* 2005 Dec;2(5):515–25.
126. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2007 Dec;83(6):375–400.
127. Vecchio F, Määttä S. The use of auditory event-related potentials in Alzheimer’s disease diagnosis. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:653173.
128. Jiang S, Qu C, Wang F, Liu Y, Qiao Z, Qiu X, et al. Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2015 Jul;36(7):1105–12.
129. Cintra MTG, Tavares MCS, Gomes SA, de Oliveira Gonçalves T, Matos da Cunha LC, Utsch Gonçalves D, et al. P300 Evoked Potential and Risk of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimers Dementia: A Literature Review. *J Neurol Neurophysiol.* 2015;6(5):322.
130. Korepina OS, Gnezditskiĭ VV, Revenok EV, Polianskiĭ VB, Kalashnikova LA. [Evoked potentials in assessing the sensory, activating and cognitive functions of the normal human brain and in cortical and subcortical types of vascular dementia]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 1998 Aug;48(4):707–18.
131. Dejanović M. Neurofiziološka i neuropsihološka procena kognitivnog statusa bolesnika nakon ishemičnog moždanog udara [Internet]. [Kosovska Mitrovica]: Univerzitet u Prištini (Kosovska Mitrovica); 2015 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/4108>
132. Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, Ozkul Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol.* 2013 Apr;36(2):55–8.
133. Paci C, Gobbato R, Carboni T, Sanguigni S, Santone A, Curatola L. P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;26(6):435–7.
134. Kalita J, Agarwal R, Chandra S, Misra UK. A study of neurobehavioral, clinical psychometric, and P3 changes in vitamin B12 deficiency neurological syndrome. *Nutr Neurosci.* 2013 Jan;16(1):39–46.
135. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol.* 1988 Feb;23(2):138–44.
136. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet Lond Engl.* 2001 Jan 20;357(9251):169–75.

137. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and “preclinical” Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 1999 Mar;45(3):358–68.
138. Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, et al. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer’s disease. *Neurology*. 1988 Nov;38(11):1682–7.
139. Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer’s disease. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):707–19.
140. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):671–9.
141. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2002 Mar;8(3):448–60.
142. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993 Jul;7(3):273–95.
143. Hshieh TT, Fox ML, Kosar CM, Cavallari M, Guttmann CRG, Alsop D, et al. Head circumference as a useful surrogate for intracranial volume in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2016 Jan;28(1):157–62.
144. Pernecky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, Cupples LA, Green RC, Decarli C, et al. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):137–42.
145. Schofield PW, Logroschino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer’s disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):30–7.
146. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015–28.
147. Roe CM, Mintun MA, Ghoshal N, Williams MM, Grant EA, Marcus DS, et al. Alzheimer disease identification using amyloid imaging and reserve variables: proof of concept. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):42–8.
148. Ojala-Oksala J, Jokinen H, Kopsi V, Lehtonen K, Luukkonen L, Paukkunen A, et al. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):2931–5.
149. Kesler SR, Adams HF, Blasey CM, Bigler ED. Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(3):153–62.
150. Grafman J, Salazar A, Weingartner H, Vance S, Amin D. The relationship of brain-tissue loss volume and lesion location to cognitive deficit. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1986 Feb;6(2):301–7.

151. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet Lond Engl*. 2000 Apr 15;355(9212):1315–9.
152. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):359–65.
153. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):1004–10.
154. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1942–7.
155. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006–12.
156. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2020 Sep;16(9):1305–11.
157. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jan 9;19(1):1.
158. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Marcus DS, Benzinger TLS, Mintun MA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1145–51.
159. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002 Sep 1;156(5):445–53.
160. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Dec;25(4):289–304.
161. Dufouil C, Pereira E, Chêne G, Glymour MM, Alperovitch A, Saubusse E, et al. Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2014 May;29(5):353–61.
162. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004 Jun;3(6):343–53.
163. Mungas D, Early DR, Glymour MM, Zeki Al Hazzouri A, Haan MN. Education, bilingualism, and cognitive trajectories: Sacramento Area Latino Aging Study (SALSA). *Neuropsychology*. 2018 Jan;32(1):77–88.
164. Marques P, Moreira P, Magalhães R, Costa P, Santos N, Zihl J, et al. The functional connectome of cognitive reserve. *Hum Brain Mapp*. 2016 Sep;37(9):3310–22.

165. Vance DE, Kaur J, Fazeli PL, Talley MH, Yuen HK, Kitchin B, et al. Neuroplasticity and successful cognitive aging: a brief overview for nursing. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 2012 Aug;44(4):218–27.
166. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Feb;24(1):1–10.
167. Cespón J, Miniussi C, Pellicciari MC. Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity. *Ageing Res Rev*. 2018 May;43:81–98.
168. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
169. Whalley LJ, Staff RT, Fox HC, Murray AD. Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Jan 30;247:65–70.
170. Shyu K-K, Wu Y-T, Chen T-R, Chen H-Y, Hu H-H, Guo W-Y. Measuring Complexity of Fetal Cortical Surface From MR Images Using 3-D Modified Box-Counting Method. *IEEE Trans Instrum Meas*. 2011 Feb;60(2):522–31.
171. van Loenhoud AC, Wink AM, Groot C, Verfaillie SCJ, Twisk J, Barkhof F, et al. A neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer’s disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Sep;38(9):4703–15.
172. Colangeli S, Boccia M, Verde P, Guariglia P, Bianchini F, Piccardi L. Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016 Aug;31(5):443–9.
173. Anthony M, Lin F. A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2018 Dec 1;33(8):937–48.
174. Dhanjal NS, Wise RJS. Frontoparietal cognitive control of verbal memory recall in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):241–51.
175. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer’s disease. *Brain J Neurol*. 2011 Jun;134(Pt 6):1623–34.
176. Speer ME, Soldan A. Cognitive reserve modulates ERPs associated with verbal working memory in healthy younger and older adults. *Neurobiol Aging*. 2015 Mar;36(3):1424–34.
177. Gu L, Chen J, Gao L, Shu H, Wang Z, Liu D, et al. Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2018 Jan;129(1):198–207.
178. Diamond MC. Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc*. 2001 Jun;73(2):211–20.

179. Hebb DO. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *Am Psychol.* 1947;2:306–7.
180. Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *J Comp Physiol Psychol.* 1962 Aug;55:429–37.
181. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Sale A, Maffei L. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ.* 2010 Jul;17(7):1092–103.
182. Kolb B, Forgie M, Gibb R, Gorny G, Rowntree S. Age, experience and the changing brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998 Mar;22(2):143–59.
183. Garthe A, Roeder I, Kempermann G. Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus.* 2016 Feb;26(2):261–71.
184. Harburger LL, Lambert TJ, Frick KM. Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial reference memory in male mice. *Behav Brain Res.* 2007 Dec 11;185(1):43–8.
185. Petrosini L, De Bartolo P, Foti F, Gelfo F, Cutuli D, Leggio MG, et al. On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Res Rev.* 2009 Oct;61(2):221–39.
186. Valero J, España J, Parra-Damas A, Martín E, Rodríguez-Álvarez J, Saura CA. Short-term environmental enrichment rescues adult neurogenesis and memory deficits in APP(Sw,Ind) transgenic mice. *PLoS One.* 2011 Feb 9;6(2):e16832.
187. Verret L, Krezymon A, Halley H, Trouche S, Zerwas M, Lazouret M, et al. Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiol Aging.* 2013 Jan;34(1):211–25.
188. Koh S, Magid R, Chung H, Stine CD, Wilson DN. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav EB.* 2007 Feb;10(1):26–31.
189. Lesku JA, Ly LMT. Sleep Origins: Restful Jellyfish Are Sleeping Jellyfish. *Curr Biol.* 2017 Oct;27(19):R1060–2.
190. Anafi RC, Kayser MS, Raizen DM. Exploring phylogeny to find the function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2019 Feb;20(2):109–16.
191. Lausch E. Manipuliranje mozgom. Zagreb: Stvarnost; 1976.
192. Thorpy MJ. History of sleep medicine. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2021 Jan 12]. p. 3–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520067000010>
193. Lažetić B. Glava 18 - Spavanje. In: *Fiziologija - Sistemski prilaz homeokinezi.* Novi Sad: Faculty of Medicine, University of Novi Sad; 2009. p. 737-46.

194. Schoenenberger GA, Maier PF, Tobler JH, Monnier M. A naturally occurring delta-EEG enhancing nonapeptide in rabbits. X. Final isolation, characterization and activity test. *Pflugers Arch.* 1977 Jun 8;369(2):99–109.
195. Susić V. The effect of subcutaneous administration of delta sleep-inducing peptide (DSIP) on some parameters of sleep in the cat. *Physiol Behav.* 1987;40(5):569–72.
196. Wetterberg L, Bratlid T, von Knorring L, Eberhard G, Yuwiler A. A multinational study of the relationships between nighttime urinary melatonin production, age, gender, body size, and latitude. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(5):256–62.
197. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE.* 2013 May 17;8(5):e63773.
198. Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Adenosine analogs and sleep in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Feb;228(2):268–74.
199. Radulovacki M. Adenosine sleep theory: how I postulated it. *Neurol Res.* 2005 Mar;27(2):137–8.
200. Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am.* 2006 Dec;29(4):841–53; abstract vii.
201. Watson CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness: 2012 Update. *Sleep Med Clin.* 2012 Sep 1;7(3):469–86.
202. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Oct;10(10):747–53.
203. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 2005 Oct 27;437(7063):1264–71.
204. Higgins ES, George MS. Chapter 15 - Sleep and Circadian Rhythms. In: *Neuroscience of Clinical Psychiatry: The Pathophysiology of Behavior and Mental Illness.* 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 174–87.
205. Oswald I. Human brain protein, drugs and dreams. *Nature.* 1969 Aug 30;223(5209):893–7.
206. Krueger JM, Frank M, Wisor J, Roy S. Sleep Function: Toward Elucidating an Enigma. *Sleep Med Rev.* 2016 Aug;28:46–54.
207. Van Cauter E, Plat L. Physiology of growth hormone secretion during sleep. *J Pediatr.* 1996 May;128(5 Pt 2):S32-37.
208. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373–7.
209. Jenkins J, Dallenbach K. Oblivescence during sleep and waking. *The American Journal Psychology.* 1924;35(4):605–12.

210. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*. 2012 Mar;76(2):192–203.
211. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*. 2007 Mar 9;315(5817):1426–9.
212. Bramham CR, Srebro B. Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res*. 1989 Jul 24;493(1):74–86.
213. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*. 1995 Jul;102(3):419–57.
214. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004 Oct 28;44(3):535–45.
215. Assefa S, Diaz-Abad M, Wickwire E, Scharf S. The functions of sleep. *AIMS Neuroscience*. 2015;2(3):155–71.
216. Matuzaki L, Santos-Silva R, Marqueze EC, de Castro Moreno CR, Tufik S, Bittencourt L. Temporal sleep patterns in adults using actigraph. *Sleep Sci*. 2014 Sep;7(3):152–7.
217. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*. 1937;21(2):127.
218. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273–4.
219. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia A-S, McNamara J, et al., editors. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
220. Stevanović J. *Fiziologija nervnog sistema*. 2. dopunjeno izd. Novi Sad: Ortomedics; 2009.
221. Iber C. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine; 2007. 59 p.
222. Tsai C-J, Nagata T, Liu C-Y, Sugauma T, Kanda T, Miyazaki T, et al. Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2a receptors. *Cell Rep*. 2021 Aug 17;36(7):109558.
223. Crosby B, LeBourgeois MK, Harsh J. Racial differences in reported napping and nocturnal sleep in 2- to 8-year-old children. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1 Suppl):225–32.
224. Ivetić O, Dimovski D, Dražetin L, Slavić D, Bjelan S. Sleep habits of students. *Prax Medica*. 2018;47(1–2):9–14.
225. Bono TJ, Hill PL. Sleep quantity and variability during the first semester at university: implications for well-being and academic performance. *Psychol Health Med*. 2021 Aug 31;1–6.

226. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res.* 2004 May;56(5):497–502.
227. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin.* 2018 Mar;13(1):1–11.
228. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004 Nov 1;27(7):1255–73.
229. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep Problems in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2015 Mar;99(2):431–9.
230. Feinberg I. Functional implications of changes in sleep physiology with age. In: Gershon S, Terry R, editors. *Neurobiology of aging.* New York: Raven; 1976. p. 23–41.
231. Wauquier A. Aging and changes in phasic events during sleep. *Physiol Behav.* 1993 Oct;54(4):803–6.
232. Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-Sleep Percentage Over the Adult Lifespan. *Sleep.* 2007 Jul 1;30(7):829–36.
233. Monk TH, Buysse DJ, Carrier J, Billy BD, Rose LR. Effects of afternoon “siesta” naps on sleep, alertness, performance, and circadian rhythms in the elderly. *Sleep.* 2001 Sep 15;24(6):680–7.
234. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation’s sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health.* 2015 Mar;1(1):40–3.
235. Kreutzmann JC, Havekes R, Abel T, Meerlo P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience.* 2015 Nov 19;309:173–90.
236. Girardeau G, Lopes-dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science.* 2021 Oct 29;374(6567):560–4.
237. Nissen C, Piosczyk H, Holz J, Maier JG, Frase L, Sterr A, et al. Sleep is more than rest for plasticity in the human cortex. *Sleep.* 2021 Jan 6;
238. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, Stæger FF, Sigurdsson B, Mortensen KN, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv.* 2019 Feb;5(2):eaav5447.
239. Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, Cedernaes J. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology.* 2020 Mar 17;94(11):e1181–9.
240. Lucey BP, Wisch J, Boerwinkle AH, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, et al. Sleep and longitudinal cognitive performance in preclinical and early symptomatic Alzheimer’s disease. *Brain J Neurol.* 2021 Oct 20;awab272.

241. Sutter C, Zöllig J, Allemand M, Martin M. Sleep quality and cognitive function in healthy old age: the moderating role of subclinical depression. *Neuropsychology*. 2012 Nov;26(6):768–75.
242. Joo EY, Kim H, Suh S, Hong SB. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry. *Sleep*. 2014 Jul 1;37(7):1189–98.
243. Koo DL, Shin J-H, Lim J-S, Seong J-K, Joo EY. Changes in subcortical shape and cognitive function in patients with chronic insomnia. *Sleep Med*. 2017 Jul;35:23–6.
244. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*. 2010;185:105–29.
245. Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, Houck PR, Monk TH. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009 Mar;64(2):180–7.
246. Guzmán-Marín R, Suntsova N, Stewart DR, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J Physiol*. 2003 Jun 1;549(Pt 2):563–71.
247. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Oct;3(5):553–67.
248. Ochab JK, Szwed J, Oleś K, Bereś A, Chialvo DR, Domagalik A, et al. Observing changes in human functioning during induced sleep deficiency and recovery periods. *PloS One*. 2021;16(9):e0255771.
249. Zimmerman ME, Bigal ME, Katz MJ, Brickman AM, Lipton RB. Sleep onset/maintenance difficulties and cognitive function in nondemented older adults: the role of cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2012 May;18(3):461–70.
250. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. 2015 Jan;10(1):97–137.
251. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 2012 Jun;24(3):218–26.
252. Slavić D, Tomić V, Nikolašević Ž, Djurdjević N, Naumović N. Age and gender differences in the cognitive reserve index. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;InPress.
253. CRIq [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <http://www.cognitivereserveindex.org/>
254. Bolarinwa O. Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. *Niger Postgrad Med J*. 2015;22(4):195.
255. Cook DA, Beckman TJ. Current Concepts in Validity and Reliability for Psychometric Instruments: Theory and Application. *Am J Med*. 2006 Feb;119(2):166.e7-166.e16.
256. Palant D. SPSS - prirucnik za prezivljavanje, prevod 6. izdanja. Beograd: Mikro knjiga; 2017.

257. Ozakbas S, Yigit P, Akyuz Z, Sagici O, Abasiyanik Z, Ozdogar AT, et al. Validity and reliability of “Cognitive Reserve Index Questionnaire” for the Turkish Population. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102817.
258. Maiovis P, Ioannidis P, Nucci M, Gotzamani-Psarrakou A, Karacostas D. Adaptation of the Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq) for the Greek population. *Neurol Sci*. 2016 Apr;37(4):633–6.
259. Mondini S, Guarino R, Jarema G, Kehayia E, Nair V, Nucci M, et al. Cognitive reserve in a cross-cultural population: the case of Italian emigrants in Montreal. *Aging Clin Exp Res*. 2014 Dec;26(6):655–9.
260. Volarov M, Miladinović P, Gligorijević A, Poznanović M, Obradović J, Nikolic N, et al. Serbian Cognitive Reserve Index Questionnaire: Adaptation and Validation. In: *Approaches and Models in Special Education and Rehabilitation*. Belgrade: University of Belgrade - Faculty of Special Education and Rehabilitation; 2020. p. 11–24.
261. Hatami J, Feizi Khajeh A, Rahiminezhad A, Farahani H, Rezapour T. Validation of Persian Version of Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq). *J Appl Psychol Res*. 2020 Apr 20;11(1):87–99.
262. Naja S, Makhlof MMED, Chehab MAH. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int J Community Med Public Health*. 2017 Nov 23;4(12):4363–9.
263. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond Engl*. 2020 Aug 8;396(10248):413–46.
264. Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, Houck PR, Monk TH. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009 Mar;64(2):180–7.
265. Hoffman LD, Polich J. P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. 1999 Jan;31(2):163–74.
266. Kim J, Lee K, Lee E. N100, N200, and P300 Auditory Event-Related Potentials Depending on Handedness and Response Tasks such as Button Pressing and Mental Counting. *Audiol Speech Res*. 2020 Oct 31;16(4):314–20.
267. int10_20.png (800×700) [Internet]. [cited 2021 Jul 31]. Available from: http://eegatlas-online.com/myapplications/images/MON/int10_20.png
268. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*. 1996 Jul;33(4):334–53.
269. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974 Feb;36(2):191–9.

270. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9.
271. Kljajević V. Montreal cognitive assessment: Serb's version. *Aktuelnosti Iz Neurol Psihijatrije Gran Područ.* 2009;17(3–4):31-9.
272. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013 Mar;27(1):37–43.
273. Elkana O, Tal N, Oren N, Soffer S, Ash EL. Is the Cutoff of the MoCA too High? Longitudinal Data From Highly Educated Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020 May;33(3):155–60.
274. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Feb;33(2):379–88.
275. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May 1;28(2):193–213.
276. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016 Feb;25:52–73.
277. Popević MB, Milovanović APS, Milovanović S, Nagorni-Obradović L, Nešić D, Velaga M. Reliability and Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index-Serbian Translation. *Eval Health Prof.* 2018 Mar 1;41(1):67–81.
278. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
279. O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, Kimble MO, Salisbury DF, Nestor PG, et al. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Jul;52(7):544–9.
280. Soldatovic-Stajic B, Mistic-Pavkov G, Bozic K, Novovic Z, Gajic Z. Neuropsychological and neurophysiological evaluation of cognitive deficits related to the severity of traumatic brain injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Jun;18(11):1632–7.
281. Lai C-L, Lin R-T, Liou L-M, Liu C-K. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2010 Feb 1;121(2):194–9.
282. Parra M, Ascencio L, Urquina H, Manes F, Ibanez A. P300 and Neuropsychological Assessment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia. *Front Neurol.* 2012;3:172.
283. Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K, Padberg F, Engel RR, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology.* 2002 Mar;39(2):175–81.

284. Pompili A, Arnone B, D'Amico M, Federico P, Gasbarri A. Evidence of estrogen modulation on memory processes for emotional content in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Mar;65:94–101.
285. Kraiuhin C, Gordon E, Stanfield P, Meares R, Howson A. P300 and the effects of aging: relevance to the diagnosis of dementia. *Exp Aging Res*. 1986;12(4):187–92.
286. Braverman ER, Blum K. P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment. *Clin EEG Electroencephalogr*. 2003 Jul;34(3):124–39.
287. Courjon J, Mauguiere F, Revol M, editors. *Clinical applications of evoked potentials in neurology (Advances in neurology)*. First Edition. New York: Raven Press; 1982.
288. Nunes FB. Da avaliacao do P300 e do processamento auditivo em pacientes idosos com e sem queixa auditiva [Internet]. [Sao Paulo]: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2002 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/18124>
289. Cóser MJS, Cóser PL, Pedroso FS, Rigon R, Cioqueta E. P300 auditory evoked potential latency in elderly. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Jun;76(3):287–93.
290. Maeshima S, Okita R, Yamaga H, Ozaki F, Moriwaki H. Relationships between event-related potentials and neuropsychological tests in neurologically healthy adults. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2003 Jan;10(1):60–2.
291. Smart CM, Segalowitz SJ, Mulligan BP, MacDonald SWS. Attention capacity and self-report of subjective cognitive decline: a P3 ERP study. *Biol Psychol*. 2014 Dec;103:144–51.
292. Wang W, Qiu C, Ota T, Sawada M, Kishimoto N, Kishimoto T. Effects of Tai Chi exercise on the healthy elderly as measured by event-related potentials. *Journal of Nara Medical Association*. 2013;64(5–6):87–94.
293. Lubitz AF, Niedeggen M, Feser M. Aging and working memory performance: Electrophysiological correlates of high and low performing elderly. *Neuropsychologia*. 2017 Nov;106:42–51.
294. Pergher V, Tournoy J, Schoenmakers B, Van Hulle MM. P300, Gray Matter Volume and Individual Characteristics Correlates in Healthy Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019 May 3;11:104.
295. Polich J, Ladish C, Burns T. Normal variation of P300 in children: Age, memory span, and head size. *Int J Psychophysiol*. 1990 Oct 1;9(3):237–48.
296. Katsanis J, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*. 1997 Jan;34(1):47–58.
297. Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Leinsinger G, Juckel G, Hahn K, et al. The effect of the skull on event-related P300. *Clin Neurophysiol*. 2001 Sep 1;112(9):1773–6.
298. Iceta S, Benoit J, Cristini P, Lambert-Porcheron S, Segrestin B, Laville M, et al. Attentional bias and response inhibition in severe obesity with food disinhibition: a study of P300 and N200 event-related potential. *Int J Obes*. 2020 Jan;44(1):204–12.

299. Pozzessere G, Valle E, de Crignis S, Cordischi VM, Fattapposta F, Rizzo PA, et al. Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Comparison with short-latency evoked potentials and psychometric tests. *Diabetes*. 1991 Aug;40(8):952–8.
300. Tascilar ME, Turkkahraman D, Oz O, Yucel M, Taskesen M, Eker I, et al. P300 auditory event-related potentials in children with obesity: is childhood obesity related to impairment in cognitive functions? *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):589–95.
301. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1208–14.
302. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010 Mar;31(3):353–64.
303. Agarwal S, Bhalla P, Kaur S, Babbar R. Effect of body mass index on physical self concept, cognition & academic performance of first year medical students. *Indian J Med Res*. 2013 Oct;138(4):515–22.
304. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet Lond Engl*. 1955 Aug 6;269(6884):259–63.
305. Symes E, Maruff P, Ajani A, Currie J. Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000 Oct;34(5):770–84.
306. Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol*. 2019 Dec 27;19(1):241.
307. Mracek J, Holeckova I, Chytra I, Mork J, Stepanek D, Vesela P. The impact of general versus local anesthesia on early subclinical cognitive function following carotid endarterectomy evaluated using P3 event-related potentials. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Mar;154(3):433–8.
308. Pavković Ž. Efekti anestezije indukovane propofolom na sinaptičku plastičnost, aktivnost dopaminskog sistema i ponašanje juvenilnih pacova [Internet]. [Belgrade]: University of Belgrade, Faculty of Biology; 2018 [cited 2022 Feb 4]. Available from: <https://radar.ibiss.bg.ac.rs/handle/123456789/3137>
309. Zimpfer D, Czerny M, Vogt F, Schuch P, Kramer L, Wolner E, et al. Neurocognitive deficit following coronary artery bypass grafting: a prospective study of surgical patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*. 2004 Aug;78(2):513–8; discussion 518-519.
310. Naito Y, Ando H, Yamaguchi M. Assessment of traumatic brain injury patients by WAIS-R, P300, and performance on oddball task. *Kobe J Med Sci*. 2005;51(5–6):95–105.
311. Doi R, Morita K, Shigemori M, Tokutomi T, Maeda H. Characteristics of cognitive function in patients after traumatic brain injury assessed by visual and auditory event-related potentials. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 Aug;86(8):641–9.

312. Kahathuduwa CN, Dassanayake TL, Amarakoon AMT, Weerasinghe VS. Acute effects of theanine, caffeine and theanine-caffeine combination on attention. *Nutr Neurosci*. 2017 Jul;20(6):369–77.
313. Reeves RR, Struve FA, Patrick G. The effects of caffeine withdrawal on cognitive P300 auditory and visual evoked potentials. *Clin EEG Electroencephalogr*. 1999 Jan;30(1):24–7.
314. Guney F, Genc BO, Kutlu R, Ilhan BC. Auditory P300 event-related potential in tobacco smokers. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009 Oct;16(10):1311–5.
315. Hedges D, Bennett DP. Cigarette smoking and p300 amplitude in adults: a systematic review. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2014 Sep;16(9):1157–66.
316. Cippitelli A, Damadzic R, Frankola K, Goldstein A, Thorsell A, Singley E, et al. Alcohol-induced neurodegeneration, suppression of transforming growth factor-beta, and cognitive impairment in rats: prevention by group II metabotropic glutamate receptor activation. *Biol Psychiatry*. 2010 May 1;67(9):823–30.
317. Chen W, Xu C, Chen S, Xu G, Ye H. Citric acid reduces the decline in P300 amplitude induced by acute alcohol consumption in healthy adults. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 May;13(5):395–401.
318. Oscar-Berman M. Alcohol-related ERP changes in cognition. *Alcohol Fayettev N*. 1987 Aug;4(4):289–92.
319. Cicconetti P, Ciotti V, Tafaro L, Ettorre E, Chiarotti F, Priami C, et al. Event related brain potentials in elderly patients with recently diagnosed isolated systolic hypertension. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007 Apr;118(4):824–32.
320. Cicconetti P, Cacciafesta M, Monteforte G, Thau F, Durante M, Chiarotti F, et al. Event-related potentials in the elderly with new mild hypertension. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2000 Aug;22(6):583–93.
321. Emdad R, Belkic K, Theorell T. Cardiovascular dysfunction related to threat, avoidance, and vigilant work: application of event-related potential and critique. *Integr Physiol Behav Sci Off J Pavlov Soc*. 1997 Sep;32(3):202–19.
322. Zeng Q, Dong X, Ruan C, Hu B, Zhou B, Xue Y, et al. Cognitive impairment in Chinese IIDDs revealed by MoCA and P300. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Aug;16:1–7.
323. Zhang Y, Xu H, Zhao Y, Zhang L, Zhang Y. Application of the P300 potential in cognitive impairment assessments after transient ischemic attack or minor stroke. *Neurol Res*. 2021 Apr;43(4):336–41.
324. Lai C-L, Lin R-T, Liou L-M, Yang Y-H, Liu C-K. The role of cognitive event-related potentials in executive dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013 Dec;29(12):680–6.
325. Zhao X, Liu Y, Deng Q, Li L. Clinical study on the value of combining neuropsychological tests with auditory event-related potential P300 for cognitive assessment in elderly patients with cerebral

small vessel disease. *Chinese Journal of Contemporary Neurology & Neurosurgery*. 2016;16(11):768–73.

326. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006 Apr;36(4):441–54.
327. Garba AE, Grossberg GT, Enard KR, Jano FJ, Roberts EN, Marx CA, et al. Testing the Cognitive Reserve Index Questionnaire in an Alzheimer's Disease Population. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020 Dec 14;4(1):513–24.
328. Khachatryan E, Wittevrongel B, Perovnik M, Tournoy J, Schoenmakers B, Van Hulle MM. Electrophysiological Proxy of Cognitive Reserve Index. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:690856.
329. Vujisić-Živković N. Proces disciplinarizacije u polju pedagoškog istraživanja i obrazovanja, prvi deo - istorijsko-komparativni kontekst razvoja pedagogije kao univerzitetske discipline. *Pedagogija*. 2008;63(4):540–54.
330. Vučetić R. Potrošačko društvo po američkom modelu (jedan pogled na jugoslavensku svakodnevicu šezdesetih). *Časopis Za Suvremenu Povij*. 2012 Nov 2;44(2):277–98.
331. Drašković B, Minović J, Hanić A. *Ekonomska teorija u periodu 1958-2018*. Beograd: Institut ekonomskih nauka; 2018.
332. Kang JM, Cho Y-S, Park S, Lee BH, Sohn BK, Choi CH, et al. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. *BMC Geriatr*. 2018 Oct 30;18(1):261.
333. Jano S, Romeo J, Hendrickx MD, Schlesewsky M, Chatburn A. Sleep influences neural representations of true and false memories: An event-related potential study. *Neurobiol Learn Mem*. 2021 Dec;186:107553.
334. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*. 1991 Aug;14(4):331–8.
335. Suh SW, Han JW, Lee JR, Byun S, Kwon SJ, Oh SH, et al. Sleep and cognitive decline: A prospective nondemented elderly cohort study. *Ann Neurol*. 2018 Mar;83(3):472–82.
336. Feinsilver SH. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2021 Aug;37(3):377–86.
337. Didikoglu A, Maharani A, Tampubolon G, Canal MM, Payton A, Pendleton N. Longitudinal sleep efficiency in the elderly and its association with health. *J Sleep Res*. 2020 Jun;29(3):e12898.
338. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014 Oct;13(10):1017–28.
339. Owusu JT, Wennberg AMV, Hologue CB, Tzuang M, Abeson KD, Spira AP. Napping characteristics and cognitive performance in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Jan;34(1):87–96.

340. Cross N, Terpening Z, Rogers NL, Duffy SL, Hickie IB, Lewis SJG, et al. Napping in older people 'at risk' of dementia: relationships with depression, cognition, medical burden and sleep quality. *J Sleep Res.* 2015;24(5):494–502.
341. Leng Y, Redline S, Stone KL, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Objective napping, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older men. *Alzheimers Dement.* 2019;15(8):1039–47.
342. Morris AM, So Y, Lee KA, Lash AA, Becker CE. The P300 event-related potential. The effects of sleep deprivation. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* 1992 Dec;34(12):1143–52.
343. Aseem A, Hussain ME. Sleep quality and its effect on event related potential P300 in adolescents with and without sleep disturbances. *Int J Adolesc Med Health.* 2022;34(1):20190097.
344. Bistricky SL, Walther C, Balderas J, Prudon J, Ward CP, Ingram RE, et al. Dysfunctional sleep insufficiency and reduced P3 attentional response to positive social information. *Sleep Biol Rhythms.* 2021 Jul 1;19(3):237–45.
345. Saint Martin M, Sforza E, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C, Roche F. Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep Med.* 2012 Oct 1;13(9):1146–52.
346. Ma XQ, Jiang CQ, Xu L, Zhang WS, Zhu F, Jin YL, et al. Sleep quality and cognitive impairment in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Age Ageing.* 2019 Dec 1;49(1):119–24.
347. An C, Yu L, Wang L, Jin G, Song M, Zhu Q, et al. Association Between Sleep Characteristics and Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *Neurophysiology.* 2014 Feb 1;46(1):88–94.
348. Miller MA, Wright H, Hough J, Cappuccio FP. Sleep and Cognition. In: Idzikowski C, editor. *Sleep and its Disorders Affect Society.* Rijeka: InTech; 2014.

CRIq

questionnaire

M. Nucci, D. Mapelli & S. Mondini (2012)

Srpski prevod: V. Bugarski Igrjatović, M. Volarov, P. Miladinović, R. Belopavlović & D. Slavić (2019)

Instrukcije: CRIq može da bude sadat od strane člana porodice ili staratelja u slučaju da ispitanik ne može da bude intervjuisan usled utvrđenog ili pretpostavljenog kognitivnog deficita. Obeležite odgovarajuće polje na kraju upitnika.

Prezime: Ime:

Datum rođenja:/...../..... Mesto rođenja: Godine:

Mesto stanovanja: Nacionalnost:

Bračni status: neoženjen/neudata u braku razveden/a udovac/ica

CRI-Obrazovanje

Instrukcije: Svaka godina obrazovanja se broji kao 1 bod. Svaki šestomesečni period kursa za stručno usavršavanje se računa kao 0.5 boda.

	Godine
1. Godine obrazovanja (uračunati i posle diplomске studije i bilo koju vrstu specijalizacije)
2. Stručno usavršavanje (0.5 za svakih 6 meseci)

CRI-Radna Aktivnost

Instrukcije: Navedite godine radnog staža zaokružene na petogodišnjoj skali (0-5-10-15-20, itd; na primer, ako je osoba radila 17 godina, zapišite broj 20). Step en intelektualne angažovanosti i lične odgovornosti pravi razliku između 5 nivoa radnih aktivnosti. Ubeležiti svaku radnu aktivnost, čak i ukoliko je osoba u isto vreme obavljala više poslova.

	Godine
1. Nisko kvalifikovan fizički posao (poljoprivrednik, baštovan, kućna pomoćnica, negovateljica, konobar, operater u call centru, bebi-siterka, moler, itd.)
2. Kvalifikovan fizički posao (zanatlija, kuvar, radnik u prodavnici, krojač, profesionalni vojnik, frizer, administrativni radnik, medicinska sestra, itd.)
3. Kvalifikovan posao (vlasnik manje firme, kancelarijski posao, komercijalista, agent za nekretnine, sveštenik, monah, vaspitač, muzičar, itd.)
4. Profesionalno zanimanje (direktor manjeg preduzeća, advokat, kvalifikovani stručni frilenser, preduzetnik, doktor, psiholog, nastavnik, inženjer, itd.)
5. Visoko odgovorno ili intelektualno zahtevno zanimanje (direktor velike kompanije, glavni menadžer, sudija, univerzitetski profesor, hirurg, političar, naučnik, itd.)

CRI-Slobodno Vreme

Instrukcije:

- Svaka stavka se odnosi na aktivnosti koje se sprovode redovno tokom odraslog doba (od 18.godine na dalje).
- Sve plaćene aktivnosti su isključene iz ovog odeljka (one pripadaju prethodnom odeljku – CRI-Radna Aktivnost).
- Zabeležite odgovore prema učestalosti za svaku navedenu aktivnost (nedeljno, mesečno, godišnje).
- Stubac *Godine* se odnosi na broj godina tokom kojih je ta aktivnost bila sprovedena Često/Uvek, opet zaokružujući na veću vrednost na skali 5 po 5 godina (5-10-15-20, itd.). Na primer, ako je osoba redovno čitala novine tokom 27 godina, potrebno je zabeležiti tu aktivnost Često/Uvek tokom 30 godina, čak iako je osoba prestala da čita novine pre mnogo godina.
- Ukoliko se aktivnost nije nikada sprovodila ili se sprovodila retko (opcija *Nikada/Retko*), polje sa brojem godina ostaviti prazno.
- Ukoliko se tokom života ispitanika aktivnost značajnije menjala u svojoj učestalosti, u razmatranje se uzima samo onaj period (broj u godinama) sa najvećom učestalošću. Na primer, ukoliko je osoba vozila automobil svaki dan tokom 40 godina, ali je u poslednjih 15 godina to radila samo jednom ili dva puta nedeljno, onda treba označiti opciju Često/Uvek tokom 40 godina.

1. AKTIVNOSTI SA NEDELJNOM UČESTALOŠĆU

	2x nedeljno ili ređe	3x nedeljno ili češće	Godine
1. Čitanje novina i magazina	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
2. Kućni poslovi (kuvanje, pranje, kupovina namirnica, peglanje, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
3. Vožnja motornih vozila (bicikl se ne računa)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
4. Aktivnosti u slobodno vreme (sport, lov, ples, šah, numizmatika, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
5. Upotreba novih tehnologija (digitalne kamere, kompjutera, interneta, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek

2. AKTIVNOSTI SA MESEČNOM UČESTALOŠĆU

	2x mesečno ili ređe	3x mesečno ili češće	Godine
1. Društvene aktivnosti (aktivno članstvo u političkim organizacijama, sastanci udruženja, izlasci sa prijateljima, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
2. Bioskop, pozorište	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
3. Baštovanstvo, uređenje kućne bašte ili vrta, pletenje, vezenje, itd.	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
4. Briga o unucima/nećacima ili starijim roditeljima	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
5. Volonterski rad	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
6. Umetničke aktivnosti (muzika, pevanje, gluma, slikanje, pisanje, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek

3. AKTIVNOSTI SA GODIŠNJOM UČESTALOŠĆU

	2x godišnje ili ređe	3x godišnje ili češće	Godine
1. Izložbe, koncerti, konferencije ili učešće na bilo kakvom organizovanom kulturnom dešavanju	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
2. Putovanja u trajanju od nekoliko dana	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
3. Čitanje knjiga	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek

4. USTALJENE AKTIVNOSTI

1. Deca	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Da	broj
---------	-----------------------------	-----------------------------	------------

			Godine
2. Briga o kućnim ljubimcima	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek
3. Upravljanje tekućim računom (poseta banci, unovčavanje čekova, korišćenje ATM, itd.)	<input type="checkbox"/> Nikada/Retko	<input type="checkbox"/> Često/Uvek

Upitnik administriran: ispitaniku lično članu porodice/staratelju

Datum:/...../.....

Intervjuisao:

REZULTATI

CRI-Obrazovanje

CRI-Radna Aktivnost

CRI-Slobodno Vreme

CRI

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nizak	umereno-nizak	umeren	umereno-visok	visok
≤ 70	70 : 84	85 : 114	115 : 130	≥ 130

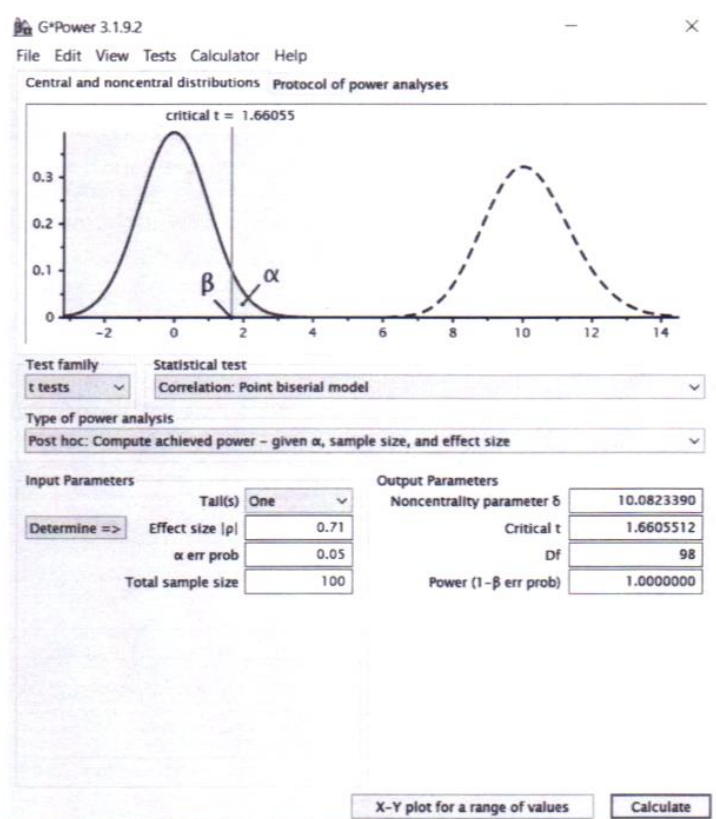
Izračunavanje moći testa za zadanu veličinu uzorka

Prilog 2.

Izračunavanje moći testa je sprovedeno za potrebe istraživanja u okviru rada na doktorskoj disertaciji pod naslovom „Kognitivni evocirani potencijali, kognitivna rezerva i kvalitet spavanja kao neurofiziološki pokazatelji kognitivnog stanja osoba starije životne dobi“.

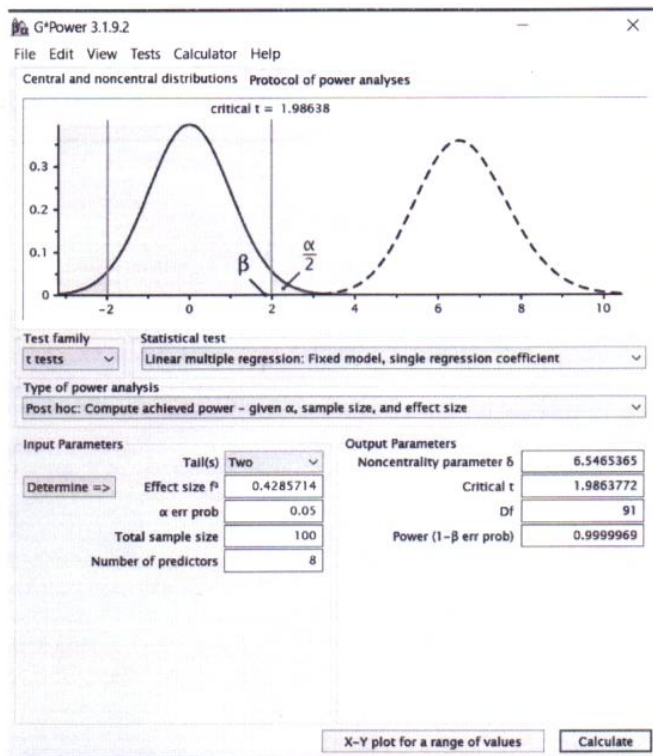
Uz pomoć softvera GPower urađena je analiza i izračunata je moć testa za datu veličinu uzorka, da bi se utvrdilo da li je uzorak od 100 jedinica posmatranja dovoljan da bi se uradili određeni statistički testovi, kao i korelaciona i regresiona analiza.

Korelaciona analiza



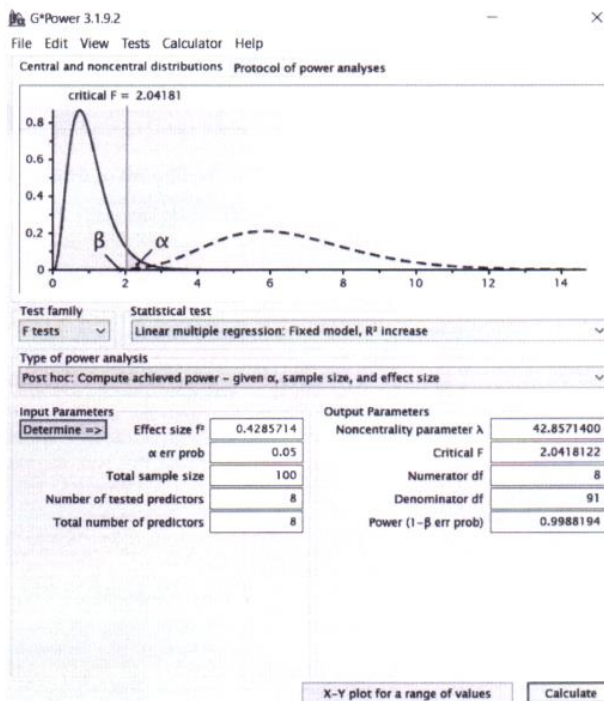
Obzirom da je veličina uzorka unapred data i iznosi 100 jedinica, urađena je post-hoc analiza za utvrđivanje moći testa, odnosno verovatnoće da će se sa datom veličinom uzorka biti otkriven statistički značajan koeficijent korelacije, odnosno odbačena nulta hipoteza da je koeficijent korelacije jednak nuli, a prihvaćena alternativna hipoteza da je veći od 0,7. "Effect size" odnosno veličina efekta je postavljena za veoma veliki efekat, u ovom slučaju da je koeficijent determinacije veći od 50%. Dobijena moć testa je 1.0000, odnosno maksimalna.

Model višestruke regresije, t-test



Ispitano je da li je uzorak dovoljno veliki za primenu t-testa i izračunavanje da li su beta koeficijenti različiti od nule (dvosmerni test). Za zadatu veličinu efekta (0,42857) odnosno za koeficijent determinacije od najmanje 30%, pri veličini uzorka od 100 jedinica i 8 nezavisnih varijabli, moć testa je zadovoljavajuća i iznosi 0.99. Moć testa se nije puno menjala ni kada se broj nezavisnih varijabli povećavao.

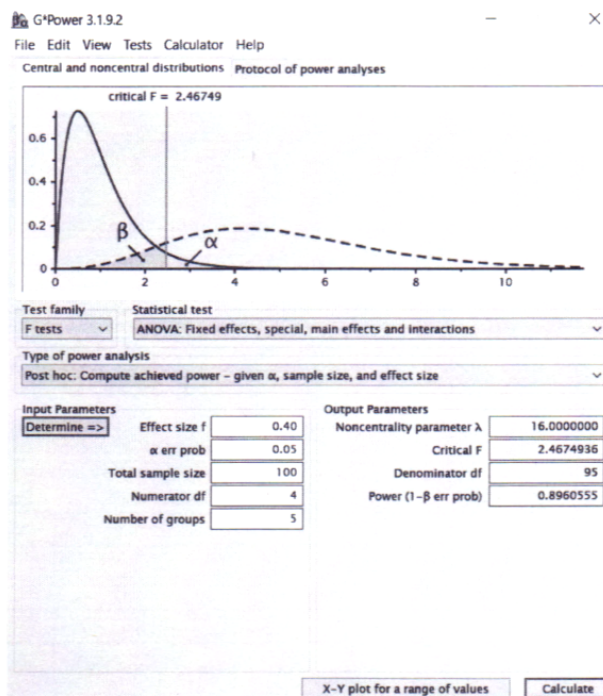
Model višestruke regresije, F-test



Ispitano je da li je uzorak dovoljno veliki za primenu F-testa, odnosno da li je barem jedna od nezavisnih varijabli značajna u modelu. Za zadatu veličinu efekta (0,42857) odnosno za koeficijent determinacije od najmanje 30%, pri

veličini uzorka od 100 jedinica i 8 nezavisnih varijabli, moć testa je zadovoljavajuća i iznosi 0.9988. Moć testa se nije puno menjala ni kada se broj nezavisnih varijabli povećavao.

ANOVA



Za primenu F-testa, odnosno analize varijanse, pri veličini uzorka od 100 jedinica, da bi se otkrila značajna veličina efekta (0,40), uz 5 grupa koje se međusobno porede, moć testa je zadovoljavajuća i iznosi 0.896.

U Novom Sadu,
15.8.2019.

Prof. dr Mirko Savić
Ekonomski fakultet u Subotici

Anketa o ličnim navikama i opštem zdravstvenom stanju

Prilog 3.

SIFRA ISPITANIKA:

Ukoliko je ispitanik ženskog pola, da li ste rađali? NE DA Broj dece:

Da li govorite još neki jezik osim maternjeg? NE DA Broj stranih jezika:

Koliko jezika ste usvojili unutar porodice?

Dominantna ruka: desna leva ambidekstrija

Najviši postignuti nivo obrazovanja:

osnovna škola fakultet
 srednja škola spec/magistar
 viša škola doktorat

Telesna visina: cm

Telesna masa: kg Da li ste imali promenu telesne težine u poslednjih 6 meseci? NE DA ↑ ↓

1. Da li pijete kafu? NE DA (broj kafa dnevno:)

2. Da li konzumirate duvan? NE DA (broj cigareta dnevno:)

			pivo	vino	žestinu
3. Da li konzumirate alkohol? NE DA	ređe od 4x mesečno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1x nedeljno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2-4x nedeljno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7x nedeljno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	više od 8x nedeljno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Da li koristite neke psihoaktivne supstance? NE DA

5. Koliko časova u proseku spavate tokom noći?

6. Da li imate običaj da dremate preko dana? NE DA (broj minuta:)

7. Da li praktikujete: meditaciju drugi vid relaksacije:

8. Da li ste nekada u životu imali operaciju u opštoj anesteziji? NE DA (broj:)

9. Da li ste nekada u životu imali ozbiljniju povredu glave? NE DA

10. Da li ste tokom proteklih 6 meseci imali neko traumatsko iskustvo? NE DA

11. Da li imate neko hronično oboljenje? NE DA

	NAZIV BOLESTI	TERAPIJA
KARDIOVASKULARNA
RESPIRATORNA
OBOLJENJA LOKOMOTORNOG APARATA
GASTROINTESTINALNA
URINARNA
SENZORNA (VID, SLUH, ...)
ENDOKRINOLOŠKA
NEUROLOŠKA
PSIHIJATRIJSKA
MALIGNA
OSTALO

PITSBURG SKALA KVALITETA SPAVANJA (PSQI)

UPUTSTVO: Sledeća pitanja se odnose na Vaše uobičajene navike spavanja samo tokom proteklih mesec dana. Odgovori treba da što preciznije prikažu stanje koje je bilo tokom većine noći i dana u toku poslednjih mesec dana. Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja.

1. Tokom poslednjih mesec dana, kada ste obično išli na spavanje?

UOBIČAJENO VREME ZA SPAVANJE: _____

2. Tokom poslednjih mesec dana, koliko Vam je prosečno vremena (u minutima) trebalo da zaspate svake noći?

BROJ MINUTA: _____

3. Tokom poslednjih mesec dana, u koliko sati ste obično ustajali ujutru?

UOBIČAJENO VREME BUĐENJA: _____

4. Tokom poslednjih mesec dana, koliko sati ste stvarno spavali noću? (Ovo se može razlikovati od sati koje ste proveli u krevetu.)

BROJ SATI SPAVANJA TOKOM NOĆI: _____

UPUTSTVO: Za svako od narednih pitanja, označite odgovor koji najbolje odgovara istini. Molimo Vas da odgovorite na sva navedena pitanja.

5. Tokom poslednjih mesec dana, koliko često ste imali problem sa spavanjem jer ...

	Ne tokom Prošlog m.	Manje od 1x nedeljno	1 x ili 2x nedeljno	3x ili više puta nedeljno
a) ... ne mogu da zaspim 30 min.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) ... probudim se tokom noći ili rano ujutru	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) ... moram da ustanem u toalet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) ... ne mogu da dišem udobno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) ... kašljem ili hrčem glasno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) ... mi je bilo hladno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) ... mi je bilo vrućina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) ... imao/la sam loše snove	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) ... imao/la sam bolove	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) ... iz drugih razloga, molim Vas navedite razlog: _____				

Koliko često ste tokom poslednjih mesec dana imali problem sa spavanjem zbog ovog?

	Veoma dobar	Uglavnom dobar	Uglavnom loš	Veoma loš
6. Kako biste ocenili kvalitet Vašeg spavanja tokom proteklih mesec dana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ne tokom prošlog m.	Manje od 1x nedeljno	1x ili 2x nedeljno	3x ili više puta nedeljno
7. Tokom prošlog meseca, koliko često ste uzimali lekove (propisane ili "na svoju ruku") za spavanje?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Tokom prošlog meseca, koliko često ste imali problem da ostanete budni tokom vožnje, uzimanja obroka ili učestvovanja u društvenim aktivnostima?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bez problema	Samo vrlo mali problem	Nešto je bilo problem	Veoma veliki problem
9. Tokom prošlog meseca, koliki je problem za vas bilo to da s elanom završite nešto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nemam partnera ili cimera	Partner/ cimer je u drugoj sobi	Partner je u istoj sobi, ali ne u istom krevetu	Partner je u istom krevetu
10. Da li sa vama neko spava u sobi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ako imate partnera ili cimera, pitajte ga koliko često ste tokom prošlog meseca imali:				
	Ne prošlog meseca	Manje od 1x nedeljno	1 ili 2x nedeljno	3 ili više puta nedeljno
a) ... glasno hrkanje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) ... duge pauze u disanju tokom spavanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) ... grčenje nogu ili pomerali noge tokom spavanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) ... epizode dezorijentacije ili zbunjenosti tokom spavanja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) ... drugu vrstu nemira tokom spavanja; molimo opišite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>				
<hr/>				
11. Da li ste u ranijim periodima života imali <u>problema sa spavanjem koji su trajali barem 6 meseci?</u>				
Nisam	Jesam, do svoje 20.godine	20-39.godine	40-64.godine	posle 65.godine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabela I. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu (Man-Vitnijev U test).

	Gojaznost	Prosečni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	<i>p</i> -nivo
Reakciono vreme	<i>ne</i>	52,83	342,72	339,0	958,0	-,406	,685
	<i>da</i>	55,68	344,88	341,0			
Procenat tačnih odgovora	<i>ne</i>	53,88	97,91	100,0	981,5	-0,248	,804
	<i>da</i>	52,26	97,48	98,0			
Broj pogrešnih odgovora	<i>ne</i>	55,18	3,47	3,0	876,5	-1,022	,307
	<i>da</i>	48,06	2,84	2,0			
Fz latencija	<i>ne</i>	53,50	372,88	373,0	1012,5	0,00	1,000
	<i>da</i>	53,50	373,20	372,0			
Fz relativna amplituda	<i>ne</i>	51,44	7,26	6,7	862,5	-,279	,780
	<i>da</i>	49,50	7,38	5,7			
Fz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	50,85	5,75	4,6	885,5	-,093	,926
	<i>da</i>	51,50	6,37	5,4			
Cz latencija	<i>ne</i>	53,68	379,88	380,0	998,0	-,108	,914
	<i>da</i>	52,92	379,00	376,0			
Cz relativna amplituda	<i>ne</i>	52,66	8,91	8,1	944,5	-,506	,613
	<i>da</i>	56,22	9,93	8,9			
Cz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	53,38	5,46	4,4	1003,0	-,071	,944
	<i>da</i>	53,88	5,48	4,4			

* nisu gojazni $N=81$; gojazni ($BMI \geq 30$) $N=25$.

Kao što se vidi iz Tabele I rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (gojaznih, tj. onih koji imaju $BMI \geq 30$ kg/m² i onih koji imaju niži indeks telesne mase), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Tabela II. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke Aritmetičke sredine i standardne devijacije.

	Opšta anestezijska	Arit. sredina	Std. devijacija	Medijna	t/U	df	<i>p-nivo</i>
Reakciono vreme	<i>ne</i>	349,33	64,94	337,0	,725	104	,470
	<i>da</i>	340,47	55,07	341,0			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	97,39	5,24	100,0	1079,5	104	,360
	<i>da</i>	98,00	2,54	98,0			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	2,91	2,80	2,0	1052,5	104	,295
	<i>da</i>	3,51	3,27	3,0			
Fz latencija	<i>ne</i>	369,06	41,08	367,0	-,775	104	,440
	<i>da</i>	374,71	31,54	376,0			
Fz relativna amplituda	<i>ne</i>	7,83	4,38	6,9	,759	99	,450
	<i>da</i>	7,05	4,87	6,2			
Fz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	5,76	3,93	5,0	-,185	99	,854
	<i>da</i>	5,95	5,09	4,5			
Cz latencija	<i>ne</i>	373,52	42,88	367,0	-1,181	104	,240
	<i>da</i>	382,45	32,59	383,0			
Cz relativna amplituda	<i>ne</i>	9,39	6,41	7,8	,301	104	,764
	<i>da</i>	9,04	5,11	8,7			
Cz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	5,51	4,03	4,4	,078	104	,938
	<i>da</i>	5,44	4,50	4,4			

⁺⁺Man-Vitnjev U test; opšta anestezijska ne N=33, opšta anestezijska da N=73.

Kao što se vidi iz Tabele II, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (onih koji su nekada u životu imali operaciju u opštoj anesteziji i onih koji nisu imali), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Tabela III. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu.

	Trauma glave	Prosečni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	<i>p-nivo</i>
Reakciono vreme	<i>ne</i>	53,55	343,82	339,5	475,0	-,054	,957
	<i>da</i>	53,00	337,50	339,5			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	53,08	97,79	98,5	440,0	-,464	,642
	<i>da</i>	57,50	98,00	100,0			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	54,14	3,42	2,0	419,0	-,666	,506
	<i>da</i>	47,40	2,40	2,5			
Fz latencija	<i>ne</i>	53,81	373,22	372,5	450,0	-,324	,746
	<i>da</i>	50,50	370,40	372,5			
Fz relativna amplituda	<i>ne</i>	51,15	7,26	6,6	441,0	-,159	,874
	<i>da</i>	49,60	7,52	5,9			
Fz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	50,77	5,79	4,6	434,0	-,239	,811
	<i>da</i>	53,10	6,79	4,7			
Cz latencija	<i>ne</i>	53,62	379,90	380,0	468,5	-,124	,901
	<i>da</i>	52,35	377,50	380,0			
Cz relativna amplituda	<i>ne</i>	53,94	9,26	8,3	437,5	-,459	,646
	<i>da</i>	49,25	8,04	7,0			
Cz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	53,13	5,42	4,4	444,0	-,389	,697
	<i>da</i>	57,10	5,85	4,4			

* *trauma glave bilo kada da N=10; trauma glave bilo kada ne N=96.*

Kao što se vidi iz Tabele III, rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima među ispitivanim grupama (ispitanici koji su nekada u svom životu imali traumatsku povredu glave i ispitanici je koji nisu imali), na svim ispitivanim parametrima P300, talasa nisu statistički značajne.

Tabela IV. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu (Man-Vitnijev U test).

	Konsumacija kafe	Prosečni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	p-nivo
Reakciono vreme	ne	41,59	322,73	330,0	391,5	-1,357	,175
	da	54,88	345,60	341,0			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	66,27	97,09	100,0	382,0	-1,564	,118
	da	52,02	97,89	98,0			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	45,55	2,73	2,0	435,0	-,915	,360
	da	54,42	3,39	3,0			
Fz latencija	ne	55,68	371,73	380,0	498,5	-,249	,804
	da	53,25	373,09	372,0			
Fz relativna amplituda	ne	59,18	8,42	6,6	405,0	-,981	,326
	da	50,00	7,15	6,6			
Fz apsolutna amplituda	ne	70,32	9,37	6,3	282,5	-2,32	,021
	da	48,64	5,47	9,0			
Cz latencija	ne	53,05	375,91	380,0	517,5	-,052	,959
	da	53,55	380,11	380,0			
Cz relativna amplituda	ne	46,32	7,83	5,6	443,5	-,818	,413
	da	54,33	9,30	8,7			
Cz apsolutna amplituda	ne	61,05	5,80	4,6	439,5	-,860	,390
	da	52,63	5,42	4,3			

* ne konzumira kafu N=11; konzumira kafu- N=95.

Kao što se vidi iz Tabele IV, rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima među ispitivanim grupama (ispitanicima koji konzumiraju kafu naspram ispitanika koji ne konzumiraju kafu), ukazuju da postoji statistički značajna razlika na parametru Fz apsolutna amplituda koja je veća kod onih koji ne konzumiraju kafu dok razlike na ostalim ispitivanim parametrima P300 talasa nisu bile statistički značajne.

Tabela V. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu (Man-Vitnijev U test).

	Konsumacija cigareta	Proseč ni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	p- nivo																																																																																												
Reakciono vreme	ne	54,14	344,72	338,5	662,5	-,507	,612																																																																																												
	da	49,91	334,81	340,0				Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	52,23	97,66	98,0	606,0	-1,081	,280	da	60,63	98,69	100,0	Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	54,89	3,47	3,0	595,0	-1,114	,265	da	45,69	2,50	2,0	Fz latencija	ne	55,76	375,62	376,0	516,5	-1,796	,072	da	40,78	357,94	362,0	Fz relativna amplituda	ne	48,35	6,83	6,3	417,0	-2,178	,029	da	66,20	9,93	9,0	Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067	da	63,77	7,87	6,3	Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	52,23	97,66	98,0	606,0	-1,081	,280																																																																																												
	da	60,63	98,69	100,0				Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	54,89	3,47	3,0	595,0	-1,114	,265	da	45,69	2,50	2,0	Fz latencija	ne	55,76	375,62	376,0	516,5	-1,796	,072	da	40,78	357,94	362,0	Fz relativna amplituda	ne	48,35	6,83	6,3	417,0	-2,178	,029	da	66,20	9,93	9,0	Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067	da	63,77	7,87	6,3	Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8								
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	54,89	3,47	3,0	595,0	-1,114	,265																																																																																												
	da	45,69	2,50	2,0				Fz latencija	ne	55,76	375,62	376,0	516,5	-1,796	,072	da	40,78	357,94	362,0	Fz relativna amplituda	ne	48,35	6,83	6,3	417,0	-2,178	,029	da	66,20	9,93	9,0	Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067	da	63,77	7,87	6,3	Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																				
Fz latencija	ne	55,76	375,62	376,0	516,5	-1,796	,072																																																																																												
	da	40,78	357,94	362,0				Fz relativna amplituda	ne	48,35	6,83	6,3	417,0	-2,178	,029	da	66,20	9,93	9,0	Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067	da	63,77	7,87	6,3	Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																																
Fz relativna amplituda	ne	48,35	6,83	6,3	417,0	-2,178	,029																																																																																												
	da	66,20	9,93	9,0				Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067	da	63,77	7,87	6,3	Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																																												
Fz apsolutna amplituda	ne	48,77	5,55	4,6	453,5	-1,829	,067																																																																																												
	da	63,77	7,87	6,3				Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014	da	36,13	358,25	360,0	Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																																																								
Cz latencija	ne	56,59	383,48	384,0	442,0	-2,454	,014																																																																																												
	da	36,13	358,25	360,0				Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170	da	63,22	11,37	11,0	Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																																																																				
Cz relativna amplituda	ne	51,77	8,75	8,0	564,5	-1,372	,170																																																																																												
	da	63,22	11,37	11,0				Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483	da	58,47	6,61	4,8																																																																																
Cz apsolutna amplituda	ne	52,62	5,26	4,4	640,5	-,702	,483																																																																																												
	da	58,47	6,61	4,8																																																																																															

⁺⁺ ne konzumira cigarete N=90; konzumira cigarete N=16.

Kao što se vidi iz Tabele V, rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima među ispitivanim grupama (pušači naspram nepušača), na većini ispitivanih parametara KEP-a, nisu statistički značajne. S druge strane, rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa na parametrima Fz relativna ($p=0,029$) kao i Cz latencija ($p=0,014$), statistički značajne. Ispitanici koji konzumiraju cigarete postižu viši prosečni rang na parametrima relativne Fz amplitude (imaju veću amplitudu) i imaju kraću latenciju nad Cz elektrodom, u odnosu na ispitanike koji ne konzumiraju cigarete.

Tabela VI. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke- Aritmetičke sredine i standardne devijacije.

	Konsumacija alkohola	Arit. sredina	Std. devijacija	Medijna	t/U	df	p-nivo
Reakciono vreme	<i>ne</i>	347,49	64,20	345,0	,783	104	,436
	<i>da</i>	338,63	51,07	333,0			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	97,47	4,45	99,0	1381,0	104	,884
	<i>da</i>	98,18	2,34	99,0			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	3,45	3,21	3,0	1359,5	104	,784
	<i>da</i>	3,18	3,06	2,0			
Fz latencija	<i>ne</i>	376,64	35,43	378,0	1,137	104	,258
	<i>da</i>	368,98	33,77	369,0			
Fz relativna amplituda	<i>ne</i>	6,47	5,65	4,6	,960	100	,339
	<i>da</i>	5,54	3,93	4,8			
Fz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	7,47	7,60	4,7	1362,0	104	,798
	<i>da</i>	6,48	6,11	4,9			
Cz latencija	<i>ne</i>	383,58	35,05	387,0	1,159	104	,249
	<i>da</i>	375,45	37,15	372,0			
Cz relativna amplituda	<i>ne</i>	8,48	5,34	7,2	-1,294	104	,199
	<i>da</i>	9,86	5,67	9,0			
Cz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	5,39	4,76	3,8	-,168	104	,867
	<i>da</i>	5,54	3,88	5,0			

⁺⁺Man-Vitnijev U test; *ne konzumira alkohol* N=55, *konzumira alkohol* N=51.

Kao što se vidi iz Tabele VI, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (onih koji ne konzumiraju alkohol naspram onih koji konzumiraju), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Tabela VII. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke Aritmetičke sredine i standardne devijacije.

	HTA	Arit. sredina	Std. devijacija	Medijna	t/U	df	p-nivo
Reakciono vreme	<i>ne</i>	341,68	50,98	339,5	-,203	104	,839
	<i>da</i>	344,09	62,14	337,5			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	97,74	2,74	98,0	1119,0	104	,221
	<i>da</i>	97,85	4,01	100,0			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	<i>ne</i>	2,87	2,86	2,0	1112,5	104	,232
	<i>da</i>	3,57	3,27	3,0			
Fz latencija	<i>ne</i>	365,58	34,92	368,0	-1,649	104	,102
	<i>da</i>	377,07	34,12	376,0			
Fz relativna amplituda	<i>ne</i>	7,31	4,77	6,7	,026	99	,979
	<i>da</i>	7,28	4,73	6,5			
Fz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	5,69	4,79	4,1	-,312	99	,756
	<i>da</i>	6,00	4,75	4,9			
Cz latencija	<i>ne</i>	372,39	36,64	376,0	-1,560	104	,122
	<i>da</i>	383,74	35,47	381,0			
Cz relativna amplituda	<i>ne</i>	9,81	6,05	8,3	,928	104	,355
	<i>da</i>	8,78	5,20	7,6			
Cz apsolutna amplituda	<i>ne</i>	5,53	4,63	4,4	,125	104	,901
	<i>da</i>	5,42	4,21	4,4			

⁺⁺Man-Vitnijev U test; HTA da N=68, HTA ne N=38.

Kao što se vidi iz Tabele VII, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (onih koji imaju hipertenziju u odnosu na one koji nemaju hipertenziju), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Tabela VIII. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu (Man-Vitnijev U test).

	Aritmije	Prosečni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	<i>p</i> -nivo
Reakciono vreme	ne	52,47	341,31	334,50	771,0	-,719	,472
	da	57,95	351,45	344,50			
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	54,12	98,06	98,50	807,0	-,460	,646
	da	50,85	96,75	100,00			
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	52,57	3,28	2,00	780,0	-,652	,514
	da	57,50	3,50	3,00			
Fz latencija	ne	51,84	371,66	372,00	717,5	-1,151	,250
	da	60,63	378,50	383,50			
Fz relativna amplituda	ne	51,26	7,28	6,70	757,5	-,187	,852
	da	49,87	7,31	5,70			
Fz apsolutna amplituda	ne	51,45	6,04	4,65	742,5	-,317	,751
	da	49,08	5,26	4,30			
Cz latencija	ne	51,72	378,06	376,00	706,5	-1,240	,215
	da	61,18	386,60	388,50			
Cz relativna amplituda	ne	50,74	8,83	7,60	623,0	-1,914	,056
	da	65,35	10,52	11,25			
Cz apsolutna amplituda	ne	54,04	5,54	4,50	813,5	-,376	,707
	da	51,18	5,14	3,40			

Aritmije: da N=20, ne N=86.

Kao što se vidi iz Tabele VIII, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (onih koji imaju aritmije u odnosu na one koji nemaju aritmije), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Tabela IX. Značajnost modela i prosečni rangovi za svaku grupu (Man-Vitnijev U test).

	DM	Prosečni rang	Arit. sredina	Medijna	U	Z	p-nivo																																																																																												
Reakciono vreme	ne	53,27	341,51	340,00	661,5	-,190	,849																																																																																												
	da	54,90	353,67	332,00				Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	52,16	97,68	98,00	561,0	-1,183	,237	da	61,60	98,60	100,00	Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	53,46	3,38	2,00	679,0	-,032	,974	da	53,73	2,93	3,00	Fz latencija	ne	53,53	372,74	372,00	680,0	-,023	,982	da	53,33	374,27	376,00	Fz relativna amplituda	ne	51,74	7,45	6,70	545,0	-,629	,529	da	46,43	6,29	5,40	Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806	da	52,79	5,56	4,20	Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978
Procenat tačnih odgovora ⁺⁺	ne	52,16	97,68	98,00	561,0	-1,183	,237																																																																																												
	da	61,60	98,60	100,00				Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	53,46	3,38	2,00	679,0	-,032	,974	da	53,73	2,93	3,00	Fz latencija	ne	53,53	372,74	372,00	680,0	-,023	,982	da	53,33	374,27	376,00	Fz relativna amplituda	ne	51,74	7,45	6,70	545,0	-,629	,529	da	46,43	6,29	5,40	Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806	da	52,79	5,56	4,20	Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80								
Broj pogrešnih odgovora ⁺⁺	ne	53,46	3,38	2,00	679,0	-,032	,974																																																																																												
	da	53,73	2,93	3,00				Fz latencija	ne	53,53	372,74	372,00	680,0	-,023	,982	da	53,33	374,27	376,00	Fz relativna amplituda	ne	51,74	7,45	6,70	545,0	-,629	,529	da	46,43	6,29	5,40	Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806	da	52,79	5,56	4,20	Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																				
Fz latencija	ne	53,53	372,74	372,00	680,0	-,023	,982																																																																																												
	da	53,33	374,27	376,00				Fz relativna amplituda	ne	51,74	7,45	6,70	545,0	-,629	,529	da	46,43	6,29	5,40	Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806	da	52,79	5,56	4,20	Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																																
Fz relativna amplituda	ne	51,74	7,45	6,70	545,0	-,629	,529																																																																																												
	da	46,43	6,29	5,40				Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806	da	52,79	5,56	4,20	Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																																												
Fz apsolutna amplituda	ne	50,71	5,95	4,70	584,0	-,246	,806																																																																																												
	da	52,79	5,56	4,20				Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634	da	57,00	384,47	386,00	Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																																																								
Cz latencija	ne	52,92	378,88	380,00	630,0	-,476	,634																																																																																												
	da	57,00	384,47	386,00				Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751	da	55,83	8,92	7,90	Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																																																																				
Cz relativna amplituda	ne	53,12	9,18	8,50	647,5	-,317	,751																																																																																												
	da	55,83	8,92	7,90				Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978	da	53,70	5,84	3,80																																																																																
Cz apsolutna amplituda	ne	53,47	5,40	4,40	679,5	-,027	,978																																																																																												
	da	53,70	5,84	3,80																																																																																															

Dijabetes Melitus: da N=15, ne N=91.

Kao što se vidi iz Tabele IX, rezultati pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika (onih koji imaju dijabetes u odnosu na one koji nemaju dijabetes), ne razlikuju statistički značajno na parametrima P300 talasa.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Когнитивни евоцирани потенцијали, когнитивна резерва и квалитет спавања као неурофизиолошки показатељи когнитивног стања особа старије животне доби
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Завод за физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
1. Опис података
<p><i>1.1 Врста студије</i></p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Истраживање је представљало студију пресека која је спроведена на укупно 106 испитаника оба пола, старости 65-80 година ($72 \pm 4,46$ година), без установљених когнитивних и неуропсихијатријских обољења која би могла да утичу на њихово когнитивно стање. Одређени су когнитивно-евоцирани потенцијали (амплитуда и латенција П300 таласа), а когниција је додатно процењена на основу резултата Монреалске процене когниције. Когнитивна резерва је проценјена на основу Упитника за процену индекса когнитивне резерве а квалитет спавања на основу Питсбуршког индекса квалитета спавања</p>
<p><i>1.2 Врсте података</i></p> <p><input type="checkbox"/> а) квантитативни</p> <p><input type="checkbox"/> б) квалитативни</p>
<p><i>1.3. Начин прикупљања података</i></p> <p>а) анкете, упитници, тестови: Анкета о личним навикама и општем здравственом стању, Монреалска процена когниције (MoCA тест), Упитник за процену индекса когнитивне резерве (CRIq), Питсбуршки индекс квалитета спавања (PSQI)</p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи: когнитивно-евоцирани потенцијали (амплитуда и латенција П300 таласа, изборно реакционо време, проценат тачних одговора и број грешака на тестирању)</p>

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту: **библиографски наводи**

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека **.sav**

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.docx**

д) JPG фајл, датотека **.jpg**

е) Остало, датотека *JASP статистички програм* **.jasp**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли **велики**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **106 испитаника, код сваког 1-2 мерења когнитивно-евоцираних потенцијала**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је _____

б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип **студија пресека**

б) корелационо истраживање, навести тип **корелациона и регресиона анализа прикупљених података, истраживање на здравим људима и упоређивање варијабли**

ц) анализа текста, навести тип **прикупљање података анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

KEYPOINT Portable фирме Medtronic – уређај за регистрацију когнитивно-евоцираних потенцијала

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова, одбацивањем екстрема поређењем са литературним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Трајно.**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

19.04.2018. Комисија за етичност клиничких истраживања Медицинског факултета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Данијел Славих danijel.slavic@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Данијел Славих danijel.slavic@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Данијел Славих danijel.slavic@mf.uns.ac.rs