

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Милица В. Јечменица Лукић

**КЛИНИЧКИ И МОРФОЛОШКИ КОРЕЛАТИ
НАПРЕДОВАЊА И ХЕТЕРОГЕНОСТИ АТИПИЧНИХ
ПАРКИНСОНИЗАМА**

докторска дисертација

Београд, 2017.

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milica V. Ječmenica Lukić

**KLINIČKI I MORFOLOŠKI KORELATI
NAPREDOVANJA I HETEROGENOSTI ATIPIČNIH
PARKINSONIZAMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Milica V. Jecmenica Lukic

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CORRELATES OF
PROGRESSION AND HETEROGENITY OF ATYPICAL
PARKINSONISM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017.

INFORMACIJE O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Nataša Dragašević-Mišković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Marija Žarkov, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane:

Roditeljima, Mirjani i Veliboru, za ljubav i podršku koja prevazilazi granice podrazumevanog...

Draganu, Kostu i Nađi...

Beskrajnu zahvalnost dugujem prof. dr Vladimiru Kostiću, na mentorstvu u najpunijem značenju ove reči, koje daleko prevazilazi okvire ove doktorske disertacije. Privilegija je biti deo oaze normalnog sistema vrednosti koju ste formirali svojim ličnim primerom i u kojoj ste nam omogućili da radimo i stvaramo. Rizikujući ovim da se predstavim kao neko ko je umislio da je poseban, zahvaljujem se na Vašoj spremnosti i strpljenju u pokušajima da me naučite kako da ne servisiram stvarnost i kako da se odvojim od efemernosti kojima sam sklona da se svakodnevno bavim.

Prof. dr Marini Svetel i prof. dr Elki Stefanovoj dugujem zahvalnost na profesionalnoj i ličnoj podršci koju mi pružaju još od prvog dana rada na klinici, sada već 10 godina unazad.

Zahvaljujem se prof. dr Tatjani Pekmezović na nesebičnoj stručnoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Nataši Dragašević-Mišković i ass. dr Igoru Petroviću na dvadesetčetvoročasovnoj dostupnosti u deljenju stručnih i prijateljskih saveta, koji svojim umećem, znanjem i dobronamernošću i najzamršenije situacije pretvaraju u „igru“.

Zahvalnost koju dugujem svojim „mlađim“ kolegama (Aleksandri, Nikoli, Ivi, Tanji, Vladani, Gorani), čini mi se da prevazilazi namenu ovog teksta i zalazi u domen privatnog. Nezamislivo je i ne tako zabavno, „stasavati“ na klinici bez vas.

Zahvaljujem se ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovoj studiji.

Roditeljima i bratu, za koje često izostane „hvala“, zahvaljujem se na spremnosti da saslušaju, nauče, podrže i odćute, svih ovih godina.

Draganu, Kostiću i Nađi, na ljubavi i večitoj inspiraciji.

SAŽETAK

Uvod. Progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i multipla sistemska atrofija parkinsonog tipa (MSA-P) predstavljaju, posle Parkinsonove bolesti (PB), dve najčešće forme neurodegenerativnih parkinsonizama. Nedavna istraživanja ukazuju da postoji velika klinička heterogenost unutar pojedinih entiteta iz grupe atipičnih parkinsonizama (AP), koja je praćena i heterogenošću njihovih patoloških nalaza, čime se problem diferencijalne dijagnoze parkinsonizama, dalje usložnjava i komplikuje. Stoga, pored dobrog poznavanja kliničkih razlika koje proizilaze iz prirodnog toka AP, savremeni dijagnostički algoritmi teže ka uvođenju sofisticiranih, novih dijagnostičkih procedura kojima će se ubrzati postavljanje dijagnoze, definisati subtipovi bolesti, pratiti progresija bolesti i efikasnost terapijskih tretmana. Izučavanje MSA-P i dva najčešća fenotipa PSP (klasični fenotip (PSP-RS) i parkinsoni fenotip (PSP-P)), pruža jedinstvenu priliku za ispitivanje kliničkih i morfoloških korelata heterogenosti i napredovanja atipičnih parkinsonizama, čime se stvaraju dobri modeli za razumevanje patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja.

Ciljevi. Osnovni ciljevi studije su: a) ispitivanje heterogenosti kliničkog ispoljavanja i napredovanja različitih formi AP; b) ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP; c) ispitivanje profila psihijatrijskih i bihejvioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja; d) ispitivanje specifičnosti obrazaca napredovanja moždane atrofije u dva osnovna fenotipa PSP, multimodalnim metodama magnetne rezonance (MR); e) ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u AP.

Metode. U studiju je uključen 121 bolesnik kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu važećih kriterijuma za PSP-RS, PSP-P i MSA-P. Istraživanje je podeljeno u više celina i jednim delom je imalo karakteristike studije preseka, dok je drugim delom predstavljalo prospektivnu kohortnu studiju. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa AP, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik. Praćenje miljokaza progresije bolesti bazirano je na kriterijumima preporučenim u literaturi. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu težine motornih simptoma i stadijuma bolesti, kognitivnog i bihejvioralnog statusa bolesnika, procenu kvaliteta života. Za ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP, korišćen je posebno dizajniran multisenzorni sistem za objektivnu analizu motornog obrasca metodom „*finger tapping*“-a. U studiju neurovizuelizacionih ispitivanja progresije moždane atrofije uključen je 31 bolesnik sa dijagnozom PSP i 36 zdravih kontrola. Za analizu topografske distribucije izmena na nivou sive i bele mase mozga, kao i stepena njihove progresije, korišćene su nekonvencionalne metode MR: procena debljine korteksa *vertex-by-vertex* analizom; volumetrijsko ispitivanje srednjeg mozga; difuziona tenzorska (DT) MR.

Rezultati. *Prospektivna studija prirodnog toka bolesti.* Procenjeno srednje vreme preživljavanja iznosilo je 11,2 godine kod obolelih od PSP-P, 6,8 godina kod obolelih od PSP-RS i 7,9 godina kod obolelih od MSA-P. Onesposobljavajući tok bolesti u PSP-RS u poređenju sa PSP-P, se dodatno može sagledati i kroz postizanje većeg broja miljokaza unutar prve tri godine trajanja bolesti ($p < 0,001$), kao i kroz tendenciju ranijeg javljanja svih definisanih miljokaza tokom vremena progresije bolesti. Tokom celog perioda praćenja, učestali padovi, teška disfagija i kognitivno oštećenje su se javljali značajno češće u oba fenotipa PSP, nego u MSA-P, dok za učestalost javljanja poremećaja govora, potrebe za urinarnom katetrizacijom i invalidskim kolicima, nisu uočene razlike između ispitivanih grupa. *Specifičnosti motornih obrazaca u AP.* Motorni obrazac „hipokinezije bez dekrementa“, predstavlja nalaz specifičan za PSP-RS, dok bolesnici sa PB i MSA-P ispunjavaju kriterijum bradikinezije sa smanjenjem amplitude i brzine repetitivnih pokreta. *Obrazac i dinamika psihijatrijskih poremećaja u PSP.* Opšti obrazac neuropsihijatrijskih poremećaja ukazuje da su apatija (92%), depresija (76%) i dezinhibicija (64%), najčešći simptomi u PSP. Među korišćenim neuropsihijatrijskim parametrima, veliki „*effect size*“ ($ES > 0,80$) tokom jednogodišnjeg perioda praćenja,

uočava se u ukupnom skoru na neuropsihijatrijskom upitniku (ES=0,82) i u skoru na skali apatije (ES=0,87). *Obrasci heterogenosti i nepredovanja moždane atrofije u PSP-P i PSP-RS.* U pogledu moždanog oštećenja, kod PSP-RS nije uočena značajna progresija na nivou kortikalnog istanjenja, dok je napredovanje atrofije srednjeg mozga i oštećenja BM, dominantno u supratentorijalnim regionima, bilo značajno i u korelaciji sa kliničkom progresijom bolesti. S druge strane, bolesnici sa PSP-P formom bolesti su takođe imali značajan stepen progresije atrofije srednjeg mozga, dok je progresija oštećenja u određenim putevima BM bila manje izražena, ali statistički značajna. Ni u jednoj od ispitivanih grupa nisu detektovana značajna oštećenja BM u infratentorijalnim regionima. *Kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQoL) i determinante njegovog pogoršanja u AP.* U kohorti obolelih od PSP, finalni modeli hijerarhijske regresione analize, pokazuju da pol bolesnika, klinički, psihijatrijski i neuropsihološki parametri bolesti, mogu objasniti 68% varijanse fizičkog kompozitnog skora, odnosno 73% varijanse mentalnog kompozitnog skora, na skali za ispitivanje kvaliteta života (SF-36). Među parametrima u finalnim modelima, samo je skor na skali apatije pokazao statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost u oba modela ($p < 0,05$). Finalni model hijerarhijske analize u MSA-P, ukazuje da pol, klinički/motorni parametri, psihijatrijske i kognitivne skale, kao i autonomni simptomi, zajedno doprinose objašnjenju 84% varijanse ukupnog SF-36 skora u MSA-P. Od svih nezavisnih varijabli koje su korišćene u finalnom modelu, kasniji početak bolesti i veći skor na SCOPA-AUT, su pokazali pozitivnu prediktivnu vrednost, dok je UMSARS IV skor pokazao statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost ($p < 0,05$). Analiza magnitude promena HRQoL tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, pokazuje blage do umerene vrednosti ES u MSA-P, dok se u PSP, ES vrednosti kreću u rasponu od umerenih do velikih.

Zaključci: Najpovoljniji tok bolesti, sa najdužim preživljavanjem imaju oboleli od PSP-P, i to ne samo u poređenju sa klasičnom formom bolesti (PSP-RS), već i u poređenju sa MSA-P. Kraća latenca do pojave prvog miljokaza predstavlja jedan od prediktora lošijeg preživljavanja u AP, bez obzira na prirodu prvog miljokaza. Postoje specifični obrasci bradikinezije, koje smo i objektivno dokumentovali, na osnovu kojih bi se pojedini AP mogli razlikovati, kako međusobno, tako i u odnosu na PB. Apatija zauzima prvo mesto u opštem obrascu neuropsihijatrijskih poremećaja u PSP, ne samo kao najčešći simptom, već i kao simptom koji pokazuje najveći stepen deterioracije tokom vremena. Ispitivanje progresije moždanog oštećenja u PSP metodom multimodalne MR, ukazuje da pored atrofije srednjeg mozga, promene u BM, i to dominantno u supratentorijalnim, frontalnim regionima, igraju glavnu ulogu u progresiji bolesti. Kvalitet života je u bitnoj meri narušen kod obolelih od AP i sklon značajnom pogoršanju unutar jednogodišnjeg perioda praćenja, kako u sferi fizičkog, tako i u sferi mentalnog funkcionisanja. Za razliku od MSA gde motorni i autonomni simptomi predstavljaju glavne odrednice pogoršanja HRQoL, kvalitet života kod obolelih od PSP je u najvećoj meri uslovljen prisustvom apatije.

Ključne reči: atipični parkinsonizmi, progresivna supranuklearna paraliza, multipla sistemska atrofija, progresija, bradikinezija, neuropsihijatrijski, moždana atrofija, multimodalna magnetna rezonanca, kvalitet života.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

UDK broj:

ABSTRACT

Introduction. Progressive supranuclear palsy (PSP) and parkinsonian subtype of multiple system atrophy (MSA-P) are, after Parkinson's disease (PD), the most common forms of neurodegenerative parkinsonism. Recent advances in this field suggests that there is a high clinical heterogeneity of certain entities within the group of atypical parkinsonisms (AP), as well as heterogeneity of their pathological findings, which makes differential diagnosis of parkinsonism more complex and challenging. Therefore, in addition to a good knowledge of clinical differences arising from the natural course of AP, new diagnostic algorithms strive to introduce sophisticated diagnostic procedures to speed up diagnosis, define disease subtypes, monitor progression of disease and the effectiveness of therapeutic treatments. The study of MSA-P and the two most common PSP phenotypes (classic phenotype (PSP-RS) and parkinsonian phenotype (PSP-P)), provides a unique opportunity to examine clinical and morphological correlates of heterogeneity and progression of atypical parkinsonisms, creating good models for understanding the pathophysiological processes underlying these diseases.

Objectives. The main objectives of our research are: a) exploring the heterogeneity of clinical manifestation and progression of various forms of AP; b) testing and quantification of specific motor patterns in AP; c) examining the profile of psychiatric and behavioural disorders in patients with PSP and the dynamics of their changes over a one-year follow-up; d) tracking the brain atrophy and its progression in two main PSP phenotypes, with multimodal magnetic resonance imaging (MRI); e) to estimate which demographic and clinical factors were the main contributors to the health-related quality of life (HRQoL) and how did the HRQoL change over a follow-up period of 1 year in these patients.

Methods. The study included 121 patients diagnosed according to the current clinical criteria for PSP-RS, PSP-P and MSA-P. The research partly had the characteristics of the cross-section study, while the other part was a prospective cohort study. In order to collect data on sociodemographic and phenotypic characteristics of patients with AP, a pre-designed semi-structured questionnaire was used. Defining the clinical milestones of progression was based on the criteria recommended in the literature. An extensive battery of scales and questionnaires were used for assessing the severity of motor symptoms and stages of the diseases, cognitive and behavioral status of patients, and assessment of quality of life. For the testing and quantification of specific motor patterns in the AP, a specially designed multisensor system for the objective analysis of the motor pattern using the "finger tapping" method, was used. The MRI study of progression of brain atrophy included 31 PSP patients and 36 healthy controls. The topographic distribution of gray matter and white matter (WM) atrophy, as well as the degree of their progression, were assessed by unconventional MRI methods: cortical thickness (vertex-by-vertex analysis), midbrain volumetric examination, diffusion tensor (DT) MRI analysis.

Results: *Prospective natural history study of AP.* The estimated mean survival time was 11.2 years in PSP-P, 6.8 years in PSP-RS and 7.9 years in MSA-P. More disabling course of PSP-RS compared to PSP-P was also highlighted through the higher number of milestones reached in the first 3 years of the disease ($p < 0.001$), as well as in the trend to reach all clinical milestones earlier. During the entire follow-up period, frequent falls, severe dysphagia, and cognitive impairment were significantly more frequent in both PSP phenotypes than in MSA-P, while there were no differences in the frequency of speech disturbances, need for urinary catheterization, and wheelchair dependence, between the investigated groups. *Specificity of motor "finger tapping" patterns in AP.* The motor pattern of "hypokinesia without decrement" is a PSP-RS-specific finding, while patients with PD and MSA-P fulfill the criteria of bradykinesia with a reduction in amplitude and velocity of repetitive movements. *Pattern and dynamics of neuropsychiatric disorders in PSP.* A general pattern of neuropsychiatric disorders indicates that apathy (92%), followed by depression (76%) and disinhibition (64%), were the most common symptoms in PSP. Among evaluated neuropsychiatric parameters, large "effect size" ($ES > 0.80$) were observed only in total neuropsychiatric

inventory score (ES=0.82) and score on apathy scale (ES=0.87). *Tracking the progression of brain damage in PSP-RS and PSP-P.* PSP-RS exhibited no progression in cortical thinning, while midbrain atrophy and WM changes, mainly in supratentorial regions, significantly progressed and correlated with clinical progression. On the other hand, PSP-P patients also had significant progression of midbrain atrophy, while progression in WM damage was less obvious, but still statistically significant. No significant progression in damage of infratentorial WM were observed in both patients groups. *Health-related quality of life (HRQoL) and determinants of its worsening in AP.* In our cohort of PSP patients, the final models of hierarchical regression analysis demonstrated that gender, included clinical variables and psychiatric/neuropsychological scales, accounted for 68 % of the variance in the Physical Composite Score and 73% of the variance in the Mental Composite Score of the quality of life scale (SF-36). Among variables in the final models, only the score of the Apathy Scale showed statistically significant negative predictive value in both models ($p < 0.05$). The final model of hierarchical analysis in MSA-P demonstrated that gender, selected clinical variables, psychiatric/neuropsychological scales and SCOPA-AUT accounted for 84% of the variance in the total SF-36 score in these patients. Among independent variables in the final model, significant positive predictive value showed older age-at-onset and higher total score of the SCOPA-AUT, while the UMSARS IV score in the second block showed statistically significant negative predictive value ($p < 0.05$). Analyses of magnitude of changes in the HRQoL over one-year follow-up period have shown mild to moderate ES in MSA-P, while in PSP, ES ranged from moderate to large degree.

Conclusions. We found that PSP-P variant had more favourable course with longer survival, not only when compared to PSP-RS, but also when compared to another form of atypical parkinsonism, MSA-P. The shorter time to the appearance of the first clinical disability milestone was found to be one of the main predictors of poor survival in AP, regardless of the nature of the milestone. We observed and objectively documented different patterns of bradykinesia in AP, which can be useful in their differential diagnosis, as well as in differentiation from PD. Apathy is the major player in the general pattern of neuropsychiatric disorders in PSP, not just as the most frequent symptom, but also as symptom which has the tendency to deteriorate most profoundly over time. The multimodal MRI study of progression of brain atrophy in PSP demonstrated that, beside midbrain volume loss, WM changes, mainly in the supratentorial, frontal regions, have the crucial role in the disease progression. The quality of life is significantly impaired in patients with AP, and prone to significant deterioration within the one-year of follow-up, both in the sphere of physical and mental functioning. Unlike MSA where motor and autonomic symptoms are the main determinants of HRQoL deterioration, the quality of life in patients with PSP is largely influenced by the presence of apathy.

Key words: atypical parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, progression, bradykinesia, neuropsychiatric, brain atrophy, multimodal magnetic resonance, quality of life

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Koncept atipičnih parkinsonizama i njihova klasifikacija.....	1
1.2.	Kratak osvrt na istorijat i značajna otkrića u PSP i MSA.....	5
1.3.	Epidemiologija PSP i MSA.....	8
1.4.	Neuropatologija atipičnih parkinsonizama.....	11
1.5.	Etiopatogeneza atipičnih parkinsonizama.....	15
1.6.	Kliničke manifestacije u AP.....	21
1.7.	Dijagnostički kriterijumi u AP- kritički osvrt.....	34
1.8.	Heterogenost kliničkog ispoljavanja u AP.....	36
1.9.	Tok bolesti i preživljavanje u AP.....	41
1.10.	Magnetna rezonanca mozga kao biomarker heterogenosti i progresije AP.....	44
1.11.	Koncept kvaliteta života u atipičnim parkinsonizmima.....	50
2.	CILJEVI RADA.....	52
3.	MATERIJAL I METODE.....	53
3.1.	Ispitanici i dizajn studije.....	53
3.2.	Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika.....	55
3.3.	Procena težine motornih simptoma i stadijuma bolesti.....	55
3.4.	Ispitivanje autonomnih simptoma kod obolelih od MSA-P.....	57
3.5.	Ispitivanje kognitivnog statusa bolesnika.....	57
3.6.	Psihijatrijsko ispitivanje bolesnika.....	58
3.7.	Definisanje miljokaza progresije bolesti u atipičnim parkinsonizmima.....	59
3.8.	Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih obrazaca hipobradikineze: multisenzorni sistem za objektivnu analizu motornog obrasca metodom „finger tapping“-a.....	61
3.9.	Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance.....	62

3.10.	Ispitivanje kvaliteta života.....	66
3.11.	Statistička obrada podataka.....	67
4.	REZULTATI.....	70
4.1.	Ispitivanje heterogenosti kliničkog ispoljavanja i napredovanja različitih formi AP.....	70
4.2.	Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP.....	77
4.3.	Ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.....	82
4.4.	Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance.....	91
4.5.	Ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u PSP i MSA-P.....	101
5.	DISKUSIJA.....	117
6.	ZAKLJUČCI.....	136
7.	LITERATURA.....	140

1. UVOD

1.1. Koncept atipičnih parkinsonizama i njihova klasifikacija

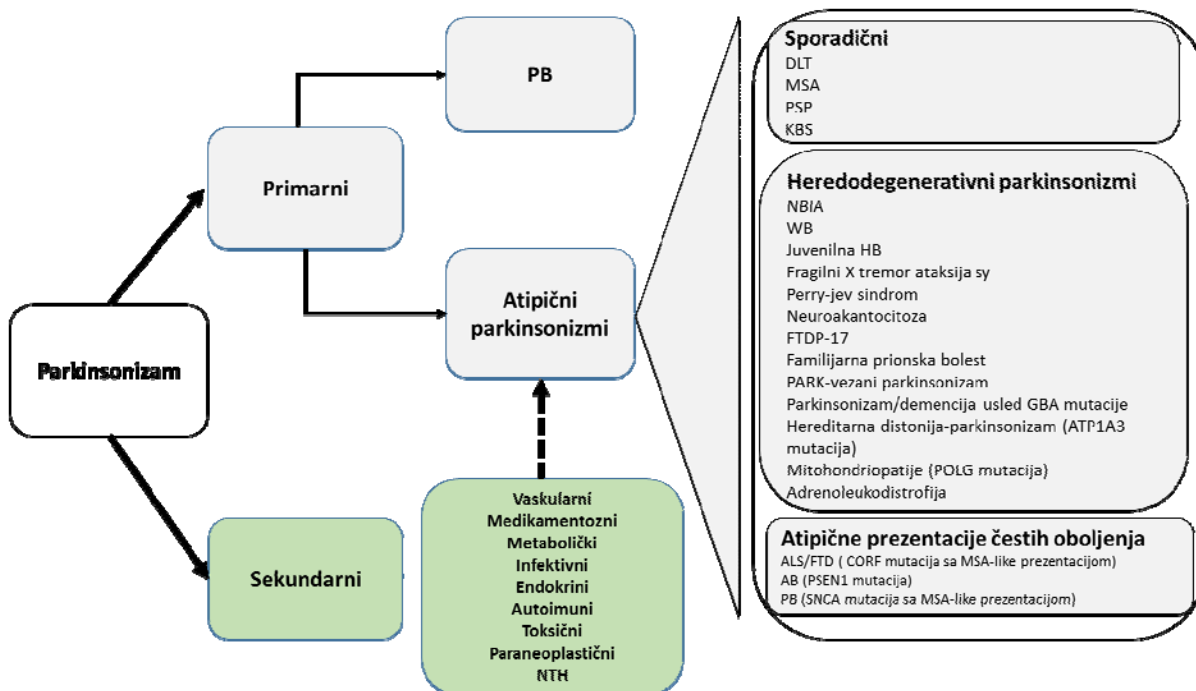
Parkinsonizam je klinički sindrom koji se karakteriše akinezijom-bradikinezijom, tremorom, rigiditetom i posturalnom nestabilnošću, s tim što je za postavljanje dijagnoze ovog sindroma neophodno prisustvo bar dva od četiri znaka.¹ Najčešći entitet koji pripada sindromu parkinsonizma jeste idiopatska Parkinsonova bolest (u daljem tekstu PB), koja predstavlja 75% svih slučajeva parkinsonizma,² te se s pravom naziva i primarnim parkinsonizmom.

Atipični parkinsonizam (AP), kao termin, sa sobom nosi izvesnu generalizaciju i nepreciznost, ali istovremeno predstavlja korisnu kliničku odrednicu, u koju se mogu svrstati sve one bolesti u kojima dominira bradikinezija kao osnova svakog parkinsonizma, ali uz prisustvo dodatnih kliničkih simptoma i znakova koji ih odvajaju od klasične PB i zapravo, čine atipičnim. Ranije korišćen termin, „parkinsonizam-plus sindromi“, je možda semantički prihvatljiviji i informativniji, s obzirom da sa sobom ne nosi negaciju, već jasno poručuje da se u osnovi ove grupe oboljenja nalazi parkinsonizam, uz prisustvo dodatnih („plus“) simptoma i znakova, koje ne očekujemo u PB.

Koncept i definicija atipičnog parkinsonizma su podložni stalnim promenama, što je pre svega posledica brojnih istraživanja koja proširuju klinički i neuropatološki spektar, kako same PB, tako i drugih neurodegenerativnih oboljenja. Inicijalni opis „*shaking palsy*“, sa kasnijom identifikacijom Lewy-jevih tela u patohistološkom nalazu, ukazivao je da se radi o jedinstvenom kliničko-patološkom entitetu, nazvanom idiopatska PB. Međutim, ubrzo nakon pandemije von Economo encefalitisa, opisa „arteriosklerotskog“, postraumatskog, medikamentoznog parkinsonizma itd., postalo je jasno da je koncept jedinstvenog entiteta neodrživ, i da se radi o čitavom spektru oboljenja, sa raznovrsnom kliničkom i patološkom osnovom. Konačno, danas je poznato, da i sama PB predstavlja jedno heterogeno oboljenje, koje čine različiti kliničko-patološki entiteti, sa različitom genetskom osnovom, čime se podela parkinsonizama na tipične i atipične, dodatno usložnjava i komplikuje.

Kada bismo se zadržali samo na tradicionalnoj, dualnoj klasifikaciji neurodegenerativnih oboljenja, po kliničkom i patološkom osnovu, situacija i tada ostaje nedorečena. Naime, kliničko-patološke studije nam otkrivaju da pouzdanost kliničke dijagnoze PB, iznosi između 80 i 90%, a da se među najčešćim pogrešno postavljenim dijagnozama, nalaze progresivna supranuklearna paraliza (PSP), multipla sistemska atrofija (MSA), Alzheimer-ova bolest i vaskularni parkinsonizam.^{3,4} Obrnuto, studije sa neuropatološki potvrđenom dijagnozom PB, ukazuju da se kod čak 12% bolesnika, uočavaju simptomi i znaci atipični za idiopatsku PB, poput rane pojave demencije, fluktuirajućih konfuznih stanja, izostanka odgovora na levodopu i izražene autonomne disfunkcije u ranim fazama bolesti, sa čestim preklapanjem patologije.⁵

Generalno posmatrano, zajednička karakteristika svih bolesti koje se svrstavaju u grupu AP, jeste rapidna progresija bradikinetsko-rigidnog sindroma koja vodi ka teškoj onesposobljenosti, uz slab ili privremen odgovor na dopaminergičku terapiju. Ovom definicijom se, za početak sa velikom sigurnošću može isključiti dijagnoza idiopatske PB, a istovremeno je dovoljno opšta, da obuhvati različite primarne i sekundarne uzroke AP (Slika 1). U osnovi primarnih parkinsonizama, koji su i bili predmet interesovanja ove doktorske disertacije, nalazi se neurodegeneracija, koja se definiše kao selektivan i spor gubitak neurona (više funkcionalno-anatomskih sistema može biti istovremeno zahvaćeno, ali ne svi; proces je spor, ali se odigrava brže u poređenju sa neurodegenerativnim procesima koji su posledica starenja). Ovom definicijom neurodegeneracije, se isključuje gubitak neurona koji je nastao kao posledica moždanog udara ili kao posledica difuznih lezija centralnog nervnog sistema različite etiologije, koji su u osnovi sekundarnih parkinsonizama.



Slika 1. Klasifikacija atipičnih parkinsonizama. PB-Parkinsonova bolest; DLT-demencija Lewy-jevih tela; MSA- multipla sistemna atrofija; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; KBS-kortikobazalni sindrom; NBIA-neurodegeneracije sa akumulacijom gvožđa; WB-Wilson-ova bolest; HB-Huntington-ova bolest; FTDP-17- frontotemporalna demencija sa parkinsonizmom, udružena sa hromozomom 17; ALS-amiotrofična lateralna skleroza; FTD-frontotemporalna demencija; AB-Alzheimer-ova bolest; NTH-normotenzivni hidrocefalus (Adaptirano prema Scholz i Bras, 2015)⁶

Sa stanovišta kliničke slike, ono što međusobno razdvaja pojedine forme neurodegenerativnih parkinsonizama i klasifikuje ih u posebne kliničke entitete, jesu dodatni simptomi i znaci. Neke od tih dodatnih karakteristika su pojava rane posturalne nestabilnosti, rana autonomna disfunkcija, vertikalna pareza pogleda, piramidni i cerebelarni znaci, rano kognitivno osiromašenje, apraksija, prisustvo sindroma „otuđene ruke“, i sl. (Tabela 1).⁷

Tabela 1. Simptomi i znaci koji sugerišu dijagnozu atipičnog parkinsonizma (adaptirano prema Wenning i saradnici, 2012)⁷

Motorni
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rapidna progresija parkinsonizma ➤ Rana posturalna nestabilnost i padovi ➤ Rana pojava motornih blokova pri hodu ➤ Odsustvo odgovora, ili blag i prolazan odgovor, na levodopu ➤ Stimulus-senzitivni mioklonus ➤ Orofacijalna distonija (spontano nastala ili izazvana primenom levodope) ➤ Posturalne abnormalnosti (kamptokormija, „Pisa“ sindrom, neproporcionalni antekolis, retrokolis)

<ul style="list-style-type: none"> ➤ „znak rakete“ ➤ „znak procerusa“ ➤ Piramidni znaci ➤ Cerebelarni znaci ➤ Rana dizartrija i/ili disfagija ➤ Rana distonija/kontrakture koje se ne dovode u vezu sa terapijom ➤ Aksijalni rigiditet
<p>Autonomni</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Impotencija/Smanjena perigenitalna osetljivost kod žena ➤ Rana ortostatska hipotenzija koja se ne dovodi u vezu sa terapijom ➤ Izostanak porasta srčane frekvencije pri ustajanju ➤ Rana i/ili teška urinarna disfunkcija ➤ Fekalna inkontinencija ➤ Progresivna anhidroza ➤ Noćni stridor ➤ Znak hladnih ruku ➤ Vaskularna kongestija ekstremiteta
<p>Okulomotorni</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Značajno usporenje vertikalnih sakada ➤ Teškoće sa incijacijom pogleda (okulomotorna apraksija) ➤ Supranukleara paraliza pogleda ➤ Nistagmus
<p>Kognitivni i bihevioralni</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rana i teška frontalna ili kortikalna demencija ➤ Vizuelne halucinacije koje se ne dovode u vezu sa terapijom ➤ Ideomotorna apraksija ➤ Primarna progresivna afazija ➤ Senzorni i/ili vizuelni neglekt ➤ Ispadi kortikalnog senzibiliteta

Prema patološkoj klasifikaciji, koja je zasnovana na tipu proteina koji se nalazi u osnovi moždanih lezija, neurodegenerativni parkinsonizmi se mogu podeliti u dve osnovne grupe: sinukleinopatije i tauopatije (Tabela 2). Ova klasifikacija je značajna sa stanovišta boljeg razumevanja patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja, kao i daljeg usmeravanja terapijskih pokušaja koji za cilj imaju zaustavljanje procesa neurodegeneracije. S druge strane, sve više je podataka koji govore da podela na bolesti koje pripadaju sinukleinopatijama ili tauopatijama, ne može biti striktna, s obzirom da su uočene velike sličnosti i preklapanja u

genetskoj i biološkoj osnovi ovih oboljenja, što je dovelo u pitanje nozološku klasifikaciju pojedinih neurodegenerativnih parkinsonizama.

Tabela 2. Klasifikacija parkinsonizama prema vrsti istaloženog proteina u patološkom supstratu

Tauopatije	Sinukleinopatije
➤ Progresivna supranuklearna paraliza	➤ Parkinsonova bolest
➤ Kortikobazalni sindrom	➤ Multipla sistematska atrofija
➤ Parkinsonizam-demencija kompleks sa Guama	➤ Demencija Lewy-jevih tela
➤ Gvadalupe parkinsonizam	➤ Demencija u Parkinsonovoj bolesti
➤ Frontotemporalna demencija sa parkinsonizmom udružena sa hromozomom 17	➤ Neurodegeneracija udružena sa akumulacijom gvožđa tip I

Stoga je, podela neurodegenerativnih parkinsonizama, na što preciznije nozološke entitete (kliničke i patološke), od ključnog značaja za istraživanje i napredovanje u ovoj oblasti. Pogrešno uključivanje određenih parkinsonskih sindroma u epidemiološke, genetske i kliničke studije, očigledno predstavlja neminovnost u nedostatku zaživotnih biomarkera koji bi pomogli u njihovom razlikovanju. Još bitnije, potencijalne greške u uključivanju bolesnika mogu, u manjoj ili većoj meri, uticati na rezultate naših istraživanja i skrenuti nas sa pravog puta u našim nastojanjima da prodremo u suštinu ovih oboljenja.

Predmet našeg istraživanja bile su dve najčešće forme neurodegenerativnih atipičnih parkinsonizama: PSP i parkinsonska forma MSA (MSA-P). Ova dva oboljenja su istovremeno reprezentativni predstavnici različitih proteinopatija, sa jasno različitim patoanatomskim supstratom, a opet ih je, za života, često nemoguće razlikovati, naročito u ranim fazama bolesti.

Izučavanje PSP i MSA-P, pruža jedinstvenu priliku za ispitivanje kliničkih i morfoloških korelata heterogenosti i napredovanja atipičnih parkinsonizama, čime se stvaraju dobri modeli za razumevanje patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja.

1.2. Kratak osvrt na istorijat i značajna otkrića u PSP i MSA

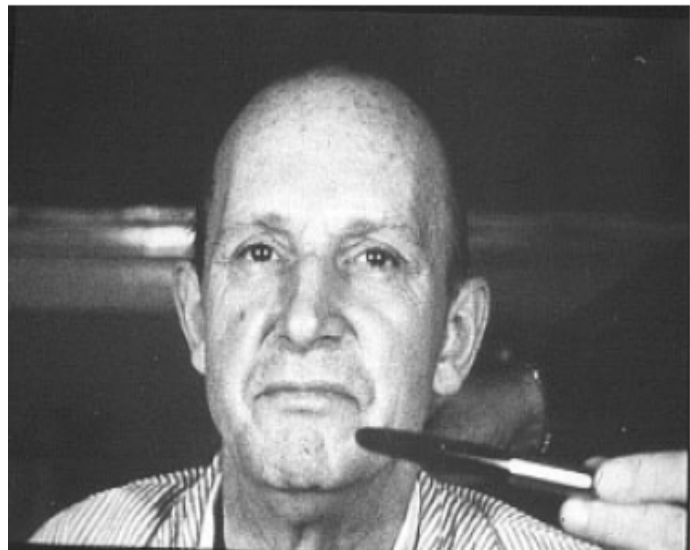
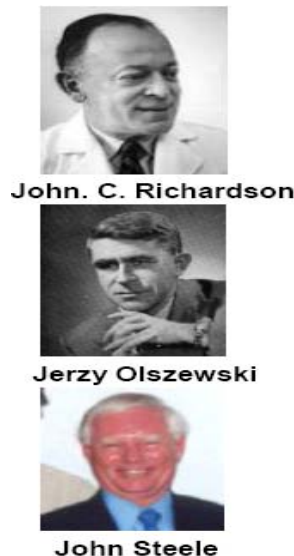
Uvođenje pojma AP razvija se paralelno sa samim definisanjem PB. Skoro pola veka nakon prvog opisa paralysis agitans,⁸ Charcot iznosi svoja prva zapažanja na seriji bolesnika sa PB, ali istovremeno skreće pažnju na značaj prepoznavanja formi bolesti koje se razlikuju od

klasičnog, arhetipskog opisa PB.⁹ Ove „nedovršene“ forme bolesti, *formes frustes*, koje Charcot u svojim opisima naziva atipičnom PB, poslužile su kao osnov za kasnije definisanje pojedinih AP, poput PSP i MSA.

1.2.1. PSP

Charcot je u svojim prvim opisima atipične PB, izdvajao bolesnike sa uspravnim položajem tela, začuđenim izrazom lica, sa širom otvorenim očima i naboranim čelom, što bi prema mnogim autorima, mogao biti pionirski opis PSP.¹⁰

Međutim, PSP se kao poseban klinički entitet pominje tek 1963. godine, kada je kanadski kliničar John C. Richardson prvi put opisao grupu od 8 bolesnika sa parezom vertikalnog pogleda, pseudobulbarnom simptomatologijom, nuhalnom distonijom i blagom demencijom.¹¹ Iste godine njegovi saradnici, Olszewski i Steele, su kod 6 obdukovanih slučajeva identifikovali jedinstven patološki supstrat sa nalazom tau depozita i neurofibrilarne klubadi (NFK) u strukturama moždanog stabla, bazalnih ganglija i cerebeluma, što je potvrdilo da se radi o novom nozološkom entitetu nazvanom progresivna supranuklearna paraliza, ili sindrom Steele-Richardson-Olszewskog.¹²



Slika 2. Levo: Richardson i njegovi saradnici koji su dali prvi opis progresivne supranuklearne paralize i po kojima danas ova bolest nosi naziv -sindrom Steele-Richardson-Olszewskog. **Desno:** Fotografija prvog bolesnika sa PSP: prikaz pareze pogleda na dole.

Neki od najznačajnijih datuma, koji su predstavljali prekretnicu u razumevanju ovog oboljenja tokom 50 godina od njenog otkrića, prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Značajna otkrića u PSP i MSA (modifikovano prema Wenning et al., 2012)⁷

PSP
1964. Prvi kliničko-patološki opis bolesti
1986. Identifikovanje tau-filamenata u mozgu obolelog od PSP
1987. Opis sindroma čiste akinezije kao fenotipa PSP
1994. Prvi klinički dijagnostički kriterijumi
1996. Validacija neuropatoloških kriterijuma
1996. NINDS-SPSP dijagnostički kriterijumi
1998. PSP pripada 4R tauopatijama
1999. Udruženost PSP sa H ₁ haplotipom u genu za tau protein
1999. PSP-u sličan Gvadalupe parkinsonizam (<i>Annona muricata</i>)
2005. Definisavanje atipičnih fenotipova u PSP
2012. GWAS studija u PSP
2017. PSP-MDS dijagnostički kriterijumi
MSA
1900. Opis cerebelarne forme bolesti (olivopontocerebelarna atrofija)
1960. Opis autonomne prezentacije bolesti (Shy-Drager-ov sindrom)
1961. Opis parkinsonske prezentacije bolesti (strijatonigralna degeneracija)
1969. Uvođenja termina MSA sa ciljem objedinjavanja prethodna tri entiteta
1989. Identifikovanje glijalnih citoplazmatskih inkluzija kao patološkog markera bolesti
1989. Definisavanje prvih dijagnostičkih kriterijuma
1998. MSA pripada grupi α -sinukleinopatija
1998. Konsenzus dijagnostički kriterijumi
2005. Model transgenetskog MSA miša
2008. Revidirani konsenzus dijagnostički kriterijumi
2013. Evropska prospektivna studija prirodnog toka bolesti
2015. Severnoamerička prospektivna studija prirodnog toka bolesti
2016. GWAS studija u MSA

1.2.2. MSA

Olivopontocerebelarna atrofija (OPCA), Shy-Drager-ov sindrom i strijatonigralna degeneracija (SND) su opisani kao zasebni klinički entiteti 1900., 1960., i 1961. godine.^{13,14,15} Međutim, ubrzo nakon toga, pristižu i prvi dokazi da se ove bolesti često preklapaju, kako u svojoj kliničkoj prezentaciji, tako i na nivou patološkog nalaza. Graham i Oppenheimer, 1969. godine, konačno uvode termin MSA sa ciljem da se objedine ova tri prethodno opisana entiteta.¹⁶ Potvrda da se zaista radi o jedinstvenom patološkom supstratu, stigla je 20 godina kasnije, sa identifikacijom glijalnih citoplazmatskih inkluzija (GCI) u sva tri entiteta, od strane

Papp i saradnika.¹⁷ I konačno, imajući u vidu visok stepen kliničkog i patološkog preklapanja između ova tri entiteta, postignut je konsenzus o korišćenju dva termina: svi bolesnici kod kojih dominiraju simptomi i znaci parkinsonizma označeni su kao parkinsona forma MSA (MSA-P), dok su oni kod kojih dominira cerebelarna simptomatologija označeni kao cerebelarna forma MSA (MSA-C).¹⁸

Najznačajniji datumi, koji su predstavljali prekretnice u razumevanju MSA, prikazani su u Tabeli 3.

1.3. Epidemiologija PSP i MSA

PSP i MSA pripadaju grupi retkih bolesti. Prema definiciji Evropske komisije za javno zdravlje, retke bolesti su one kod kojih je prevalencija javljanja manja od 1 na 2000 stanovnika, (*"Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective". European Commission.*), dok je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ovaj kriterijum za nijansu fleksibilniji i podrazumeva prevalenciju javljanja manju od 1 na 1500 stanovnika. (*Rare Diseases Act of USA, 2002*).

Epidemiološka istraživanja retkih oboljenja, praćena su brojnim problemima, poput dobijanja reprezentativnog i dovoljno velikog uzorka, što uslovljava validnost zaključaka dobijenih ovakvim ispitivanjem. Najveći problem i dalje predstavlja postavljanje tačne dijagnoze PSP i MSA. S obzirom da ne postoji nijedan adekvatan test, sa dovoljno visokom senzitivnošću i specifičnošću, klinička ekspertiza neurologa specijalizovanih za nevoljne pokrete ostaje zlatni standard pri postavljanju dijagnoze ovih retkih oboljenja.¹⁹

Zbog svega navedenog, epidemiološka ispitivanja dobrog kvaliteta nam još uvek nedostaju u AP. Za sada, procena bazičnih deskriptivnih epidemioloških parametara u PSP i MSA, zasnovana je na malom broju studija koje su se bavile ovom problematikom.

1.3.1. Prevalencija PSP i MSA

Prema epidemiološkim podacima u literaturi, vrednosti prevalencije za PSP variraju od 0,97 do 6,54 na 100 000 stanovnika, dok se za MSA ove vrednosti kreću od 2,29 do 5,74 na 100 000 (Tabela 4). Bez obzira na heterogenost studija u pogledu kriterijuma koji su korišćeni za

dijagnozu PSP i MSA, kao i na postojanje očiglednih metodoloških razlika u načinu prikupljanju podataka, dobijene stope se nisu u velikoj meri razlikovale. Očigledno je da su studije koje su obuhvatale velike populacije, poput onih sprovedenih u New Jersey i Velikoj Britaniji,^{20,21} rezultirale manjom prevalencijom, u odnosu na studije sprovedene na manjim populacijama.

Međutim, treba imati u vidu da mali broj studija nudi podatke o uzrastno specifičnoj prevalenciji, čime se ne može isključiti potencijalni pridruženi („*confounding*“) efekat koji proizilazi iz razlika u starosnoj strukturi ispitivanih populacija. Prema istraživanju Schragove i saradnika sprovedenom u Londonu, uzrastno specifična prevalencija iznosila je 6,4 na 100 000 za PSP i 4,4 na 100 000 za MSA.²² Dve godine kasnije, u istraživanju koje je takođe sprovedeno u Velikoj Britaniji, Nath i saradnici²¹ su ustanovili da je uzrastno specifična prevalencija za PSP nešto niža i iznosi 5,0 na 100 000, standardizovano prema hipotetičkom broju populacije evropskog porekla. Ukoliko se ista standardizacija primeni i na rezultate Schrag-ove i saradnika, dolazimo do identične prevalencija od 5,0 na 100 000. Dodatna prednost ove studije, leži u činjenici da su svi bolesnici koji su na inicijalnom pregledu svrstani u kategoriju „neklasifikovanog parkinsonizma“, reevaluirani nakon godinu dana u pogledu prisustva simptoma i znakova PSP i MSA. Ovim pristupom se prevazilazi problem onih bolesnika koji su u vreme skrininga imali određene simptome i znake PSP i MSA, ali još uvek nisu ispunjavali dijagnostičke kriterijume.

Tabela 4. Prevalencija progresivne supranuklearne paralize i multiple sistemske atrofije u dosadašnjim studijama

Studija	Godina	Lokacija	Prevalencija na 100 000	
			PSP	MSA
Golbe ²⁰	1988	New Jersey, SAD	1,39	
De Rijk ²³	1995	Rotterdam, Holandija* †	2,87	5,74
Wermuth ²⁴	1997	Farska Ostrva*	4,58	2,29
Chio ²⁵	1998	Severozapadna Italija*	3,23	4,85

Schrag ²²	1999	London i Kent, Velika Britanija	4,93	3,29
Nath ²¹	2001	Newcastle, Velika Britanija	6,54	
Nath ²¹	2001	Severna Engleska, Velika Britanija	3,09	
Nath ²¹	2001	Velika Britanija	0,97	

* studije koje su dizajnirane primarno za PB; † uključivani su samo bolesnici preko 55 godina starosti, VB-Velika Britanija

Podaci o incidenciji i prevalenciji PSP i MSA su još uvek nedovoljni da bi se donosili validni zaključci o njihovoj geografskoj distribuciji. Na osnovu dostupnih podataka, moglo bi se tvrditi da su ove dve forme AP prisutne na svim meridijanima i u svim etničkim grupama. Ipak, neobično visoka prevalencija PSP od 14 na 100 000, nađena je u oblasti Francuskih Antila na ostrvu Gvadalupe,²⁶ čime je skrenuta pažnja na moguće razlike u distribuciji etioloških faktora rizika za ovu bolest. Slično klasterovanje u MSA, do sada nije uočeno. S druge strane, nekoliko izveštaja je saglasno da postoji različite distribucije dva osnovna fenotipa MSA: na području Japana dominira cerebelarna forma bolesti (MSA-C), dok se u zemljama Zapadne Evrope češće viđaju bolesnici sa parkinsonim fenotipom.^{27,28} I pored toga što se ne isključuje mogućnost greške referentnih centara u selekciji bolesnika (centri koji se dominantno bave cerebelarnom, odnosno parkinsonom patologijom), ove činjenice predstavljaju polazni osnov za razmišljanje da je fenotip u MSA, bar jednim delom uslovljen etničkom pripadnošću.

1.3.2. Incidencija PSP i MSA

U pogledu incidencije obe ove forme AP, rezultati su još oskudniji i bazirani su na ispitivanju u gotovo istoj populaciji.

Prema prvim epidemiološkim podacima u literaturi vezanim za PSP, vrednosti incidencije bile su veoma male i kretale su se od 0,3 do 0,4 na 100 000 stanovnika godišnje (Ročester, Minesota).²⁹ Međutim, kasnije studije su ukazivale da su ove vrednosti znatno više nego što se prvobitno pretpostavljalo. Bower i saradnici³⁰ su baveći se proučavanjem incidencije PSP i MSA tokom 14-ogodišnjeg perioda praćenja u okrugu Olmsted (Minesota, SAD), identifikovali 16

novoobolelih od PSP i 9 obolelih od MSA, od kojih su svi bili preko 50 godina starosti. Prosečna godišnja stopa incidencije u starosnoj grupi od 50 do 99 godina, iznosila je 5,3 za PSP i 3,0 za MSA na 100 000 stanovnika godišnje. Incidencija PSP pokazuje eksponencijalno povećanje sa godinama: od 1,7 /100 000 u starosnoj grupi od 50-59 godina do 14,7/100 000 godišnje u populaciji od 80 do 99 godina starosti. U MSA, ovako jasno povećanje incidencije sa godinama nije uočeno, ali je neophodna potvrda ovih rezultata u kohortama sa većim brojem bolesnika. Procene Schragove i saradnika su vema slične, iako su ovi podaci zasnovani na indirektnoj analizi rezultata dobijenih u studijama prevalencije.²²

Nedavni izveštaji ipak ukazuju na manje stope incidencije, kako za PSP (u Rusiji 0,14/100 000; u Švedskoj 1,2/100 000), tako i za MSA (u Rusiji 0,11/100 000; u Švedskoj 2,4/100 000).^{31,32}

1.4. Neuropatologija atipičnih parkinsonizama

1.4.1. Histopatološki nalaz u PSP

Definitivna histopatološka dijagnoza PSP zasniva se na opšte prihvaćenim kriterijumima Američkog Nacionalnog Instituta za Neurološka oboljenja, Cerebrovaskularne bolesti i Udruženja za PSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy - NINDS-SPSP) i podrazumeva specifičan gubitak neurona praćen gliozom i nalazom NFK u supkortikalnim strukturama i jedrima moždanog stabla, kao i u *nc. dentatus-u* malog mozga.³³

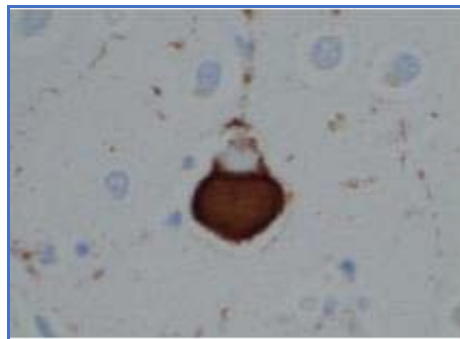
Makroskopskim pregledom mozga obolelih od PSP uočava se relativna pošteđenost moždane kore, uz dominantnu atrofiju supkortikalnih struktura, dok ukupna težina mozga uglavnom ostaje u normalnim granicama. Iako se u prvobitnom opisu patoloških karakteristika PSP od strane Steelea i Olsewskog iz 1964. godine, ne navodi zahvaćenost frontalnih i drugih kortikalnih struktura, kao ni puteva bele mase,¹² kasnija istraživanja su ukazala da su često i ove strukture zahvaćene procesom neurodegeneracije. Na nivou kore velikog mozga, najčešće se uočava blaga frontalna atrofija sa zahvatanjem precentralnog girusa. Srednji mozak, naročito strukture tektuma, i u manjoj meri pons, pokazuju znake atrofije, dok je među bazalnim ganglijama najčešće zahvaćen *globus pallidus* (GP). Treća komora i Silvijev akvedukt mogu biti

prošireni. Makroskopski najuočljivija promena jeste gubitak pigmentacije u *substantia nigra* (SN), dok je *locus coeruleus* (LC) relativno pošteđen. Suptalamičko jedro (STJ), gornji cerebelarni pedunkul kao i *nc. dentatus* takođe pokazuju znake atrofije i diskoloracije.^{34,35} Nedavna ispitivanja ukazuju da proces neurodegeneracije može zahvatiti i kičmenu moždinu, naročito njene cervikalne regione.^{36,37}

Na mikroskopskom nivou, PSP se karakteriše akumulacijom izmenjenog tau proteina i oštećenjem neurona i neuroglije, dominantno u strukturama paliduma, suptalamičkom i crvenom jedru, SN, tegmentumu ponsa i *nc. dentatusu*.^{33,38} Međutim, abnormalna agregacija tau proteina i sličan histopatološki nalaz se može videti i kod bolesnika sa Alchajmerovom bolešću, Daunovim sindromom, postencefalitičkim parkinsonizmom, kortikobazalnom degeneracijom (KBD), frontotemporalnom demencijom i drugim sličnim neurodegenerativnim oboljenjima, koja se danas jednim imenom nazivaju tauopatije. Ovim se patološka potvrda PSP dodatno komplikuje.

Kao specifičan neuropatološki kriterijum za PSP navodi se nalaz globularnih NFK velike gustine, kao i promene na nivou ćelija neuroglije: nalaz tau-pozitivnih grozdastih astrocita i klupčastih tela u oligodendrocitima.

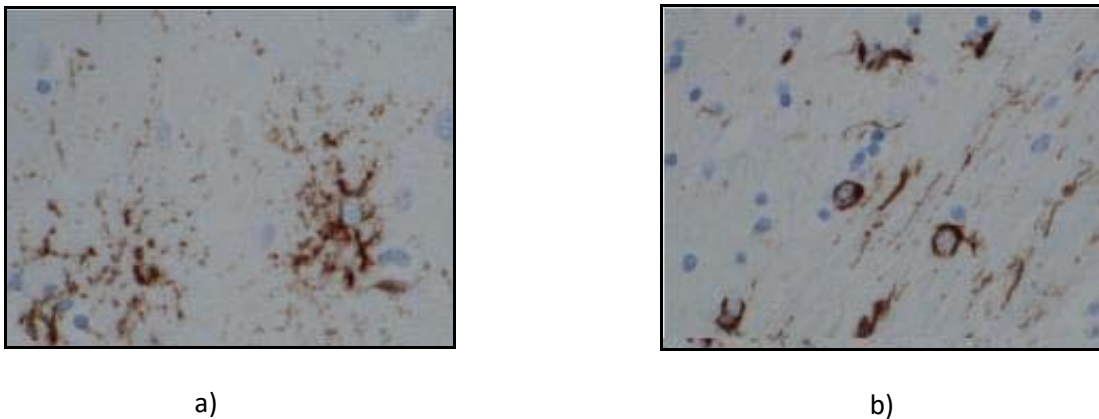
NFK, jedna od glavnih obeležja PSP, sastoje se od intracelularnih neuparenih filamenata, u čijoj su osnovi abnormalni agregati hiperfosforilisanog tau proteina. Za razliku od NFK koja se sreću u Alchajmerovoj bolesti i koja po izgledu podsećaju na plamen sveće, NFK u PSP su većeg promera i zaobljenog, odnosno loptastog oblika (globularna NFK) (Slika 3).



Slika 3. Histopatološki nalaz globularnih neurofibrilarnih klubadi u progresivnoj supranuklearnoj paralizi

Nekoliko tipova argirofilnih, tau-pozitivnih glijalnih inkluzija se sreće u PSP. Međutim, većina tih promena su nespecifične i mogu se sretati i u drugim tauopatijama, poput kortikobazalnog sindroma (KBS) i frontotemporalne demencije (FTD). Najjaču dijagnostičku vrednost u PSP imaju tau-pozitivni grozdasti astrociti, koji su najčešće lokalizovani u strukturama motornog korteksa i strijatuma³⁹ i razlikuju se od astrocitnih lezija u drugim procesima neurodegeneracije (Slika 4-a).

Promene na nivou oligodendrocita javljaju se u vidu tau-pozitivnih perinuklearnih vlakana, tzv. klupčastih tela (Slika 4-b) i obično su udružene sa trakama neuropila u beloju masi.⁴⁰



Slika 4. Histopatološki nalaz tau-pozitivnih grozdastih astrocita (a) i klupčastih tela (b) u progresivnoj supranuklearnoj paralizi

1.4.2. Histopatološki nalaz u MSA

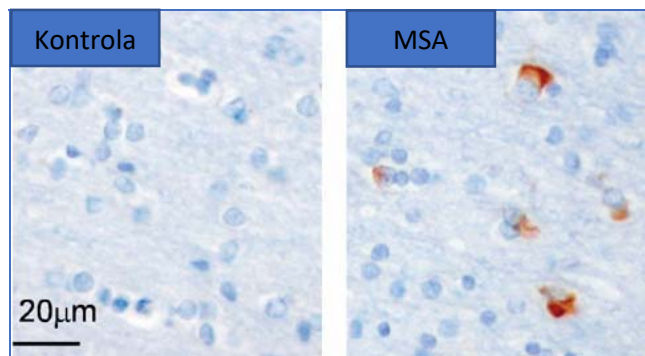
Makroskopskim pregledom mozga obolelih od MSA, uočava se atrofija specifičnih kortikalnih i supkortikalnih regiona. Kod obolelih koji su prethodno okarakterisani kao SND, a koji najverovatnije odgovaraju MSA-P, najizraženija atrofija i diskoloracija se uočava u putamenu, uz uočenu depigmentaciju na nivou SN i LC.⁴¹ S druge strane, kod bolesnika koji su ranije svrstavani u dijagnozu OPCA (MSA-C), najveći stepen atrofije uočava se u cerebelumu, srednjem cerebelarnom pedunkulu (MCP- od engleskih reči „*middle cerebellar peduncle*“) i bazi ponsa.⁴¹ Neurodegenerativnim promenama zahvaćeni su i delovi centralnog autonomnog nervnog sistema (ANS), poput hipotalamusa, noradrenergičkih i serotoninergičkih jedara

moždanog stabla, dorzalnog jedra vagusa, *nc.ambiguous*-a, intermediolateralnog roga kičmene moždine i Onufovog jedra.⁴²

Na pregledu pod mikroskopom, uočava se gubitak neurona i reaktivna gliozna u zahvaćenim strukturama sive mase, kao i gubitak mijelina u putevima bele mase. Stepennost i obrazac degeneracije varira od slučaj do slučaja, ali najčešće zahvaćene strukture, u različitim kombinacijama, su putamen, SN, LC, donje olive, jedra u ponsu, sloj Purkinjeovih ćelija malog mozga i intermediolateralne kolumne u kičmenoj moždini.⁴³

Najkarakterističnije promene za histopatološku potvrdu MSA, odnose se na prisustvo struktura srpastog oblika u citoplazmi oligodendrocita, označenim kao GCI (Slika 5).¹⁷ Njihov glavni sastojak je izmenjeni α -sinuklein, protein koji se normalno nalazi u aksonima neurona i sinapsama. Stoga se, MSA klasifikuje kao oligodendroglijalna α -sinukleinopatija, dok se PB, demencija Lewy-jevih tela i sindrom čiste autonomne disfunkcije karakterišu stvaranjem intraneuronalnih agregata α -sinukleina (Lewy-jeva tela).

GCI su široko rasprostranjene u mozgu obolelog, i izvan regiona za koje je očigledno da su zahvaćeni degeneracijom. Mogu se naći u motornom korteksu, putamenu, GP, STJ, jedrima ponsa, različitim jedrima kranijalnih nerava, kao i u putevima bele mase velikog mozga, moždanog stabla i kičmene moždine. Pored GCI specifičnih za MSA, u citoplazmi neurona i neuroglijalnih ćelija, mogu se naći i druge, manje specifične inkluzije.⁴⁴ Ove inkluzije se javljaju u manjem broju i na ograničenim anatomskim područjima, dominantno u putamenu i bazi ponsa i njihovo prisustvo nije neophodno za patohistološku potvrdu dijagnoze MSA.



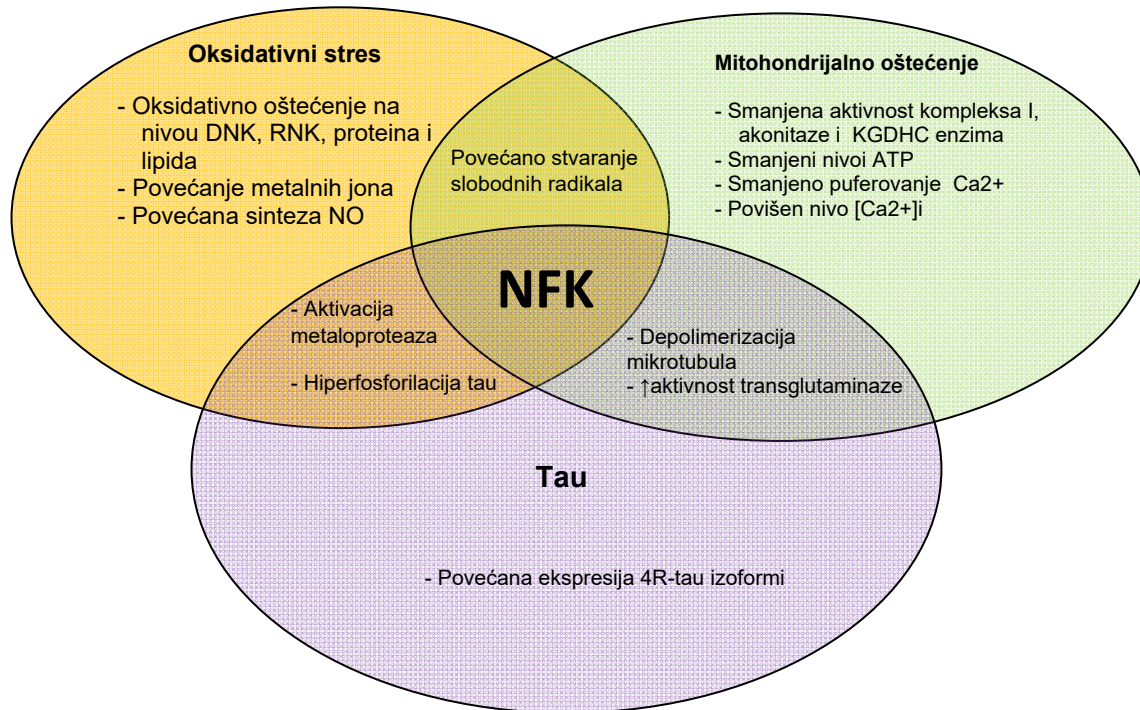
Slika 5. Prisustvo glijalnih citoplazmatskih inkluzija predstavlja karakterističan nalaz za potvrdu dijagnoze multiple sistemske atrofije

1.5. Etiopatogeneza atipičnih parkinsonizama

1.5.1. Molekularna i genetska osnova PSP

Pola veka je prošlo od kada su Ričardson i njegovi saradnici dali prvi opis PSP, a uzrok ovog teškog i progresivnog oboljenja i dalje ostaje nepoznat. Kao i kod drugih neurodegenerativnih oboljenja, pretpostavlja se da sadejstvo faktora sredine i genetskih činilaca leži u osnovi razvoja PSP.

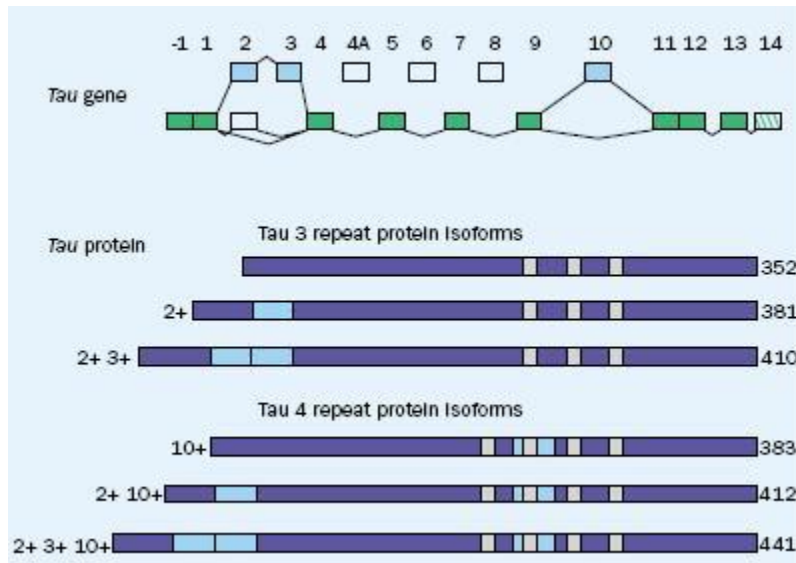
Nekoliko patogenetskih mehanizama dovodi do lezija karakterističnih za PSP, uključujući hiperfosforilaciju tau proteina i formiranje NFK, kao i proces inflamacije, aktivaciju mikroglije, oksidativni stres i mitohondrijalnu disfunkciju (Slika 6).⁴⁵



Slika 6. Šematizovana sinteza međuigre različitih mehanizama koji bi mogli da imaju ulogu u smrti neurona u progresivnoj supranuklearnoj paralizi (adaptirano prema: Albers and Augood)⁴⁵

Centralni događaji u patofiziologiji PSP vezuju se za izmene na nivou tau proteina. Ovaj moždani fosfoprotein lokalizovan je u aksonima neurona, gde vezan za mikrotubule, održava njihovu stabilnost, što je važno kako za aksonalni transport tako i za normalno funkcionisanje ćelije. Gen za ovaj protein lokalizovan je na hromozomu 17 (MAPT gen, od engleskih reči-

Microtubule Associated Protein Tau),⁴⁶ a zbog alternative obrade tau mRNA nastaje 6 izoformi ovog proteina, koje se razlikuju po broju vezujućih domena za mikrotubule. Vezujući domeni se nalaze na C- kraju tau proteina i njihov broj je definisan egzonom 10,⁴⁷ te shodno tome razlikujemo 4R i 3R izoforme ovog proteina (Slika 7).



Slika 7. Šematski prikaz alternativne obrade na nivou tau gena, sa različitim kombinovanjem egzona 2, 3 i 10. Egzoni 2, 3 i 10 i njihovi proteinski produkti prikazani su svetlo plavom bojom. Izoforme koje sadrže egzon 10 nazivaju se 4R izoforme („4 repeat“), dok se izoforme kod kojih nedostaje egzon 10 nazivaju 3R izoforme („3 repeat“).

Drugi način kojim se reguliše proces stabilizacije mikrotubula jeste fosforilacija tau proteina. Poznato je više od 30 mesta za fosforilaciju na tau proteinu,⁴⁸ čiji stepen zavisi od aktivnosti proteinskih fosfataza i kinaza. U hiperfosforilisanom stanju tau protein gubi sposobnost vezivanja za tubulin aksonalnih mikrotubula čime je njihova stabilnost ugrožena.⁴⁹

Tačan mehanizam stvaranja zrelih filamenata još uvek nije poznat. Pretpostavlja se da izolovan i fosforilisan tau protein ima sposobnost samoudruživanja i stvaranja filamenata, a da je za ovaj proces važan broj vezujućih domena za mikrotubule. Rezultati pojedinih istraživanja sugerišu da konformaciona promena tau monomera prethodi formiranju tau polimera.⁵⁰

Da je poremećaj tau proteina ključan element u patogenezi PSP, pokazano je i kroz rezultate genetskih istraživanja. U NFK koja se sreću kod PSP, odnos tau izoformi je najmanje

3:1 u korist 4R tau izoforme, te bi se stoga patološka agregacija tau proteina u NFK mogla objasniti poremećajima na nivou egzona 10.⁵¹

Iako se PSP smatra sporadičnim oboljenjem, u literaturi je opisano nekoliko porodica sa autozomno dominantnom familijarnom formom bolesti, i to najčešće kao posledica mutacije u MAPT genu.^{52,53,54} Dodatni lokus identifikovan je na hromozomu 1, ali samo u okviru jedne porodice sa autozomno dominantnim nasleđivanjem ove bolesti. S druge strane, u više nezavisnih istraživanja utvrđeno je da kod bolesnika sa sporadičnom formom PSP postoji povećana zastupljenost A0 alela koji predstavlja dinukleotidni polimorfizam na nivou introna lokalizovanog između 9. i 10. egzona, sugerišući da genetski faktori zasigurno igraju veliku ulogu u patogenezi ovog oboljenja.^{55,56,57,58} A0, A1 i A2 aleli, zajedno sa drugim alelima sa dodatnim polimorfizmima lokalizovanim duž tau gena, čine zaseban haplotip nazvan H1 haplotip. Šta više, povezanost ovog oboljenja sa H1/H1 genotipom je u većoj meri izražena nego povezanost sa izolovanim A0/A0 genotipom.⁵⁹

Iako podaci jasno ukazuju da H1/H1 genotip značajno povećava rizik za nastanak PSP (prisutan je kod oko 95% bolesnika sa ovim oboljenjem, kao i kod približno 80% zdrave populacije), nije nađena njegova povezanost sa ranijim početkom bolesti, težinom bolesti i preživljavanjem.^{60,61}

Treba napomenuti i to da, H1 haplotip doprinosi riziku za razvoj drugih formi retkih tauopatija, poput KBD i amiotrofične lateralne skleroze/parkinsonizam-demencija kompleksa poreklom sa Guama, dok njegova povezanost sa AB nije do sada potvrđena. Ono što je iznenađujuće, jeste činjenica da je H1 haplotip identifikovan kao faktor rizika za razvoj PB, iako u histopatološkom nalazu ove bolesti nisu nađene lezije sa depozitima tau proteina.⁶⁰

U velikoj internacionalnoj GWAS studiji, koja je obuhvatila preko 1000 bolesnika sa histopatološki potvrđenom dijagnozom PSP, pored MAPT, otkriveni su i dodatni geni koji predstavljaju rizik za razvoj ove bolesti, označeni kao STX6 (sintaksin 6), EIF2AK3 (kodira za tzv. PERK protein) i MOBP (Mijelin-udruženi oligodendrocitni bazni protein).⁶⁰ Ovi geni kodiraju proteine odgovorne za nekoliko važnih funkcija, poput fuzije vezikula i membrana na nivou *trans*-Goldžijeve mreže i endozomalnih struktura, uklanjanja pogrešno sintetisanih proteina u

endoplazmatičnom retikulumu, sinteze mijelinskog baznog proteina. Analizom dobijenih rezultata, moglo bi se pretpostaviti da bi narušenost intracelularnog transporta izmenjenog tau proteina, mogao biti razlog za patološku agregaciju tau proteina. Takođe, disfunkcija mijelina i disfunkcija oligodendrocita, bi mogli igrati važnu ulogu u patogenezi PSP.⁶ Međutim, sekvenciranjem ovih gena kod patološki potvrđenih slučajeva PSP, promene u ovim genskim lokusima nisu potvrđene. Ovakav nalaz pre može ukazivati da su za ovo odgovorni epigenetski činioci, odnosno da promene u genima koji okružuju ove lokuse, utiču na njihovo modifikovanje. Epigenetske analize predstavljaju novo, još uvek nedovoljno istraženo polje u svim neurodegenerativnim oboljenjima, od kojih se očekuje da će doprineti rasvetljavanju kompleksnih patofizioloških mehanizama koji leže u osnovi ovih oboljenja.

1.5.2. Molekularna i genetska osnova MSA

Kao što je već rečeno, histopatološki pečat MSA predstavlja nalaz GCI u oligodendrocitima, koje su sastavljene od hiperfosforilisanih α -sinukleinskih filamenata,^{17,62} čime se ova forma AP svrstava u grupu oligodendroglijalnih sinukleinopatija.

Sve više dokaza govori u prilog hipoteze, prema kojoj se taloženje α -sinukleina u oligodendrocitima odigrava u nekoliko ključnih koraka.⁶³ Jedan od prvih koraka u ovom procesu vezuje se za protein p25 α , koji ima ulogu u stabilizaciji mikrotubula, i njegovu relokaciju na relaciji mijelin-citoplazma.⁶⁴ U drugom koraku dolazi do edema oligodendrocita i prekomernog preuzimanja i ekspresije α -sinukleina od strane ovih ćelija. Interakcija između p25 α i α -sinukleina pospešuje fosforilaciju i agregaciju sinukleina, prvo u nerastvorljive oligomere, a potom u GCI. Kao krajni rezultat ove patološke kaskade, javlja se disfunkcija oligodendrocita, neuroinflamacija, gubitak neurotrofičke podrške i posledična smrt neurona.⁶³ Prema pojedinim biohemijskim istraživanjima, stvaranje patološkog sinukleina se dalje odigrava i širi unutar bliskih neuronskih mreža (prionu-sličan mehanizam), što rezultira karakterističnom multisistemskom zahvaćenošću centralnog nervnog sistema.⁶⁵ Jedna od nedavnih kontroverznih studija, čak zaključuje da je MSA u osnovi prionska bolest.⁶⁶ Naime, oni su pokazali da se u ćelijskim modelima i u modelima miševa sa mutacijom za sinuklein, mogu formirati agregati sinukleina, ukoliko se tretiraju sa homogenatom mozga obolelog od MSA. Međutim, oni koji

kritikuju ovu teoriju, naglašavaju da do sada nije pokazano da se transimisijska može odigrati sa obolele na zdravu osobu, što je osnovni kriterijum da bi se neka bolest svrstala u kategoriju prionskih. Dodatno, ne postoje ni epidemiološki dokazi koji bi ukazivali da je MSA prionska bolest.⁶

Tačan mehanizam kojim na kraju nataloženi patološki sinuklein dovodi do neurodegeneracije, još uvek nije poznat, kao ni razlog zašto je ovaj proces vezan samo za oligodendrocite. Činjenica da su ćelije koje nose patološku mutaciju za sinuklein, sklone stvaranju njegovih agregata, govori u prilog postojanja genetske predispozicije, kao važne karike u etiopatogenezi MSA. Ta predispozicija se najverovatnije ogleda u stvaranju pogodne sredine unutar ćelije koja olakšava agregaciju sinukleina i njegovo taloženje.⁶

U literaturi su opisani retki primeri familijarnog grupisanja MSA, po tipu autozomno dominantnog ili autozomno recesivnog nasleđivanja, koji su delom doprineli boljem definisanju genetske osnove ovog obojenja.⁶ Šta više, pokazano je da su srodnici obolelih od MSA češće imali neku formu parkinsonizma, čime je hipoteza o doprinosu genetske predispozicije u patogenezi MSA, još više učvršćena.⁶⁷

Mutacije u genima koje su definisane u familijarnim formama MSA, ispitivane su i na sporadičnim slučajevima. Pa tako, recesivna mutacija u COQ2 genu, koja je identifikovana u nekoliko japanskih porodica sa MSA,⁶⁸ je duže vreme u žiži interesovanja, uz brojne pokušaja da se dovede u vezu sa patofiziološkim mehanizmima u sporadičnoj formi bolesti.

Još jedan od gena koji se nametao kao potencijalni kandidat za razvoj MSA, bio je SNCA (gen za α -sinuklein). Prvi razlog za to dolazio je iz samog neuropatološkog nalaza u MSA, koji ovu bolest svrstava u kategoriju sinukleinopatija. Drugo, pokazano je da „*missense*“ mutacije, triplikacije i duplikacije SNCA predstavljaju redak uzrok autozomno dominantne forme PB, čiji kliničkim i patološki nalaz u velikoj meri podseća na MSA.⁶

Međutim, nedavna velika GWAS studija, sprovedena na preko 1000 sporadičnih slučajeva MSA, nije pokazala značajnu povezanost ni jednog od dva gore pomenuta gena.⁶⁹ Rezultati ove studije ukazali su na 4 nova gena koji povećavaju rizik za razvoj sporadične forme MSA: FBXO47 (hromozom 17) koji učestvuje u procesu ubikvitinacije, odnosno obeležavanja

proteina u procesu degradacije; ELOVL7 (hromozom 5) koji aktivira transferaze u metabolizmu lipida; EDN1 (hromozom 6) koji pripada familiji endotelina i utiče na mehanizam vazokonstrikcije, čime se potencijalno može objasniti ortostatska hipotenzija kao jedna od glavnih karaktersitika MSA; MAPT (hromozom 17) koji može predstavljati potencijalnu sponu između tauopatija i sinukleinopatija. Iako su ovi rezultati preliminarni i zahtevaju potvrdu u još većim kohortama sa patološki potvrđenom dijagnozom MSA, oni nam nude potencijalno drugačije poimanje patofizioloških mehanizama koji leže u osnovi ovog oboljenja, uz otvaranje mogućnosti za nove terapijske intervencije.

1.5.3. Značaj faktora spoljašnje sredine u patofiziologiji PSP i MSA

Podaci o faktorima spoljašnje sredine, koji bi u sadejstvu sa genetskom predispozicijom mogli doprineti razvoju PSP i MSA, su još uvek nedovoljni i kontradiktorni, da bismo na osnovu njih donosili jasne zaključke. Do sada, nekoliko supstanci je ispitivano u ovom kontekstu.

Caparros-Lefebvre i Elbaz su prvi ukazali na vezu između konzumiranja tropskog voća i biljnih čajeva na ostrvu Gvadalupe kod 31 bolesnika sa dijagnozom PSP i 30 bolesnika sa atipičnim parkinsonizmom.²⁶ Tetrahidroizokvinoloni (TIK), izolovani iz ekstrakta ovih biljaka i tropskog voća, predstavljaju jedinjenja za koje postoje dokazi o njihovoj direktnoj i indirektnoj neurotoksičnosti koja može dovesti do razvoja PSP ili atipičnog parkinsonizma, mehanizmima sličnim dejstvu MPTP u PB.^{70,71} Ova supstanca je takođe izolovana u namirnicama koje su u širokoj upotrebi širom sveta, poput mleka, jaja, sira, kakaoa i banana,⁷² čime se može objasniti široka geografska distribucija ovog oboljenja. Iako koncentracija TIK u ovim namirnicama varira, tokom godina dolazi do njihove akumulacije u mozgu.⁷²

Postoje i drugi, mnogobrojni izveštaji o uticaju različitih toksina iz spoljašnje sredine na razvoj parkinsonizma. McCrank i Rabheru su među prvima ukazali na povezanost izloženosti organskim rastvaračima sa razvojem parkinsonizma kod 12 od 13 obolelih od PSP.⁷³ Iako kod bolesnika sa PSP kroz dosadašnje studije nije utvrđeno postojanje profesionalnog rizika za razvoj ove bolesti, potrebna su dalja istraživanja na ovu temu. Posebnu pažnju budi saznanje da repetitivna trauma glave, koja se povezuje sa izvesnim sportovima poput boksa ili američkog

fudbala, može dovesti do hronične traumatske encefalopatije, u čijoj osnovi se nalazi taloženje tau proteina.⁷⁴

Podaci o uticaju faktora spoljašnje sredine u MSA, su još uvek oskudni. Ispitivane su brojne supstance poput organskih rastvarača, pesticida, metalne prašine i para, monomera plastike, pušenja, života i rada u seoskoj sredini i sl.⁷⁵ Ipak, za potvrdu ovih rezultata, neophodne su metodološki jače studije, na većem broju obolelih od MSA.

1.6. Kliničke manifestacije u AP

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je ključ postavljanja tačne dijagnoze u oblasti parkinsonizama i dalje u rukama kliničkih lekara, odnosno neurologa. Detaljan i sveobuhvatan pregled ovih bolesnika, predstavlja osnovu diferencijalne dijagnoze parkinsonizma i podrazumeva sagledavanje najmanje tri celine kod svakog bolesnika: 1) analiza distribucije i tipa ekstrapiramidnih simptoma); 2) identifikovanje „plus“ simptoma i znakova; i 3) praćenje odgovora na dopaminergičku terapiju.

1.6.1. Distribucija i tip ekstrapiramidnih simptoma

Kao što je već više puta naglašeno, kardinalni simptomi parkinsonizma obuhvataju bradikineziju, rigiditet, tremor i posturalnu nestabilnost. Po nekim autorima, motorni blokovi ili fenomen „zaleđivanja“ (FOG, od engleskih reči „freezing of gait“), spada u peti kardinalni simptom, koji će takođe biti analiziran u kontekstu razlika između pojedinih parkinsonih sindroma.

1.6.1.1. Bradikinezija i rigiditet

Bradikinezija predstavlja ključni simptom parkinsonizma i obuhvata sporost pokreta, gubitak ritma i siromaštvo spontane motorike.¹ U užem kontekstu, ona obuhvata problem akinezije, odnosno inicijacije pokreta, kao i hipokinezije, odnosno smanjenja amplitude pokreta. U dijagnostičkim kriterijumima za PB („United Kingdom Brain Bank criteria“ i „Movement Disorders Society“- MDS criteria),^{3,76} u definisanju bradikinezije se dominantno insistira na smanjenju brzine i amplitude repetitivnih pokreta, kao glavnoj karakteristici bradikinezije u PB.

Međutim, nedavna istraživanja ukazuju da postoje različiti obrasci bradikinezije, na osnovu kojih se mogu razlikovati pojedini AP, u odnosu na PB. Dekrement amplitude i brzine repetitivnih pokreta, obično je odsutan u PSP, te se i obrazac koji se sreće kod ovih bolesnika naziva hipokinezijom bez dekrementa.⁷⁷

Mada se rigiditet i bradikinezija retko posmatraju u odvojenom kontekstu, potrebno je napomenuti da intenzitet bradikinezije ne mora da korelira sa težinom rigiditeta.¹ Međutim, distribucija i progresija ovih simptoma se razlikuje u pojedinim parkinsonim sindromima. Inicijalna asimetrija bradikinezije i rigiditeta, dominantno prisutna na ekstremitetima, posledica je unilateralnog početka bolesti i predstavlja obavezan nalaz u PB.⁷⁶ S druge strane, inicijalna asimetrična i ekstraaksijalna distribucija ovih simptoma, može postojati i kod MSA-P, kao i parkinsone forme PSP (PSP-P).^{78,79} Ipak, progresija bradikinezije i rigiditeta na drugu stranu tela unutar godinu dana od početka prvih simptoma, odnosno brz razvoj simetričnog parkinsonizma, govori u prilog dijagnoze AP. Nasuprot ovome, ukoliko se asimetrija zadržava i sve više produbljuje, to je nalaz koji ima dijagnostičku vrednost za KBS.⁸⁰ Inicijalno prisutan aksijalni i nugalni rigiditet, uz pošteđenost ekstremiteta, se nikad ne sreće u ranim fazama PB i dominantno je odlika klasične prezentacije PSP.⁸¹

1.6.1.2. Tremor i mioklonus

Iako tremor u najvećoj meri zaokuplja pažnju bolesnika, njegovog okruženja i samih lekara, on nije obavezan za dijagnozu parkinsonizma. Različiti tipovi posturalnog i kinetičkog tremora se ispoljavaju u parkinsonim sindromima, ali tremor u miru, frekvencije 4 do 6 Hz, koji tipično nestaje pri inicijaciji pokreta, se uglavnom sreće u PB.⁸² Međutim, ispostavilo se da tremor u miru, može biti deo kliničke slike PSP-P,⁷⁹ dok njegovo prisustvo praktično isključuje dijagnozu drugih atipičnih parkinsonizama. Klasičan tremor u miru zabeležen je kod samo 10% obolelih od MSA-P,⁸³ dok se kod većine obolelih uočava iregularni, posturalni, tzv. „jerky“ tremor, sa elementima poliminimioklonusa.⁷⁸ Mioklonus u MSA je preme većini autora kortikalnog porekla, ali postoje izveštaji koji ukazuju da može poticati i iz moždanog stabla.⁸⁴ Spontana pojava fokalnog mioklonusa u miru ili mioklonus izazvan pokretom ili senzornim stimulusom, uočava se kod 50% slučajeva KBS. Najčešće je prisutan na distalnim delovima ekstremiteta, ali može zahvatiti i celu ruku.⁸⁵ Mioklonus se veoma retko sreće u PB, DLT i PSP.

Postoje i neke posebne forme tremora, koje nas u izvesnoj meri mogu voditi u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma. Ukoliko kod bolesnika sa parkinsonizmom, uočimo tremor brade, to nam više govori u prilog PB, u odnosu na AP, ali svakako nije patognomoničan znak.⁸⁶ Unilateralan tremor noge u miru se dominantno vezuje za PB, čak i za određenu mutaciju u LRRK2 genu za PB,⁸⁷ ali se može javiti i u MSA, medikamentoznom i psihogenom parkinsonizmu.⁸⁸

1.6.1.3. Posturalni poremećaji (posturalna nestabilnost i padovi)

Posturalna nestabilnost spada u četvrti kardinalni simptom parkinsonizma. Imajući u vidu da se narušenost posturalnih mehanizama može sresti i u zdravoj, starijoj populaciji, posturalna nestabilnost predstavlja ipak nespecifičan znak, koji samo potkrepljuje dijagnozu parkinsonizma, a teško da može predstavljati pandan drugim kardinalnim simptomima.¹

U PB, od početnih tegoba, pa do stadijuma u kojima se ispoljavaju posturalna oštećenja, obično prođe najmanje 5 do 5,5 godina.⁸⁹ Izgleda da su ovi problemi dominantno odlika odmaklih faza PB i da padovi prate progresiju bolesti i stepen funkcionalne onesposobljenosti.⁹⁰

Međutim, pojava padova unutar prve tri godine od pojave prvih simptoma, i njihova tendencija daljeg čestog ponavljanja, više govori u prilog AP.⁷⁶ U PSP, padovi mogu biti i inicijalni simptom ove bolesti, nezavisan od stepena onesposobljenosti. U prvoj godini bolesti, 37% obolelih od PSP prijavljuje padove i njihova rana pojava je visoko specifična za ovu bolest (specifičnost 97%).⁹¹ U daljem toku bolesti njihova senzitivnost raste, ali uz pad specifičnosti ovog simptoma za PSP patologiju, s obzirom da se učestali padovi sreću i u KBS, MSA-P i DLT.⁹¹ S druge strane, pored različitog vremenskog okvira javljanja padova u AP i PB, i obrazac padanja je bitno drugačiji. Oboleli od PSP, padaju tipično unazad, bez najave, posebno pri pokušaju da se okrenu ili sednu u stolicu, kao posledica vidno-vestibularne disfunkcije, u kombinaciji sa izraženim aksijalnim rigiditetom i čudnim nedostatkom uvida u poremećaj ravnoteže (verovatno usled disfunkcije frontalnog režnja).¹ S druge strane, bolesnik sa PB, u većini slučajeva pada unapred, najčešće usled narušenosti lokomotornih obrazaca, pojave motornih blokova i oštećenja posturalnih mehanizama.⁹² Rani padovi u MSA-P pripisuju se oštećenju lentikularnog

jedra, sa posledičnim oštećenjem posturalnih refleksa, kao i ortostatskoj hipotenziji, koja prati ove bolesnike.¹

1.6.1.4. Poremećaji hoda i motorni blokovi

Hod u PB se karakteriše smanjenom brzinom, sitnijim koracima, sa otežanim odizanjem stopala od podloge („magnetni hod“) i smanjenim mahanjem rukama prilikom hoda (smanjenje sinkinetskih pokreta). Neretko, kod ovih bolesnika se uočava otežano započinjanje hoda („oklevanje pri startu“ ili hezitacije). U težim stanjima se javlja fenomen festinacije ili progresivnog, nekontrolisanog ubrzanja kratkih koraka, koje često rezultira padanjem.

Obrasci hoda u AP se često razlikuju u odnosu na PB. Kod obolelih od PSP, uočavaju se ekstenzirana kolena i trup („hodaju dostojanstveno“), uz prepoznatljivu ataksičnu komponentu i duže nepravilne korake („hod pijanog mornara“). U KBS, uočava se i asimetrija položaja ekstremiteta, sa distoničnim položajem stopala i ruke. U MSA-P, hod u velikoj meri podseća na onaj koji srećemo u PB, ali je obogaćen i cerebelarnom komponentom, koja inicijalno može biti prekrivena znacima parkinsonizma.

Ono što posebno privlači pažnju kod bolesnika sa parkinsonizmom, jeste pojava motornih blokova ili FOG. Radi se o iznenadnom, kratkom fenomenu, koji se javlja pri hodu, kada bolesnik ostaje „blokiran“ u mestu. Najčešće se javlja prilikom započinjanja hoda (hezitacije), prilikom okretanja ili promene pravca, prolaska kroz uske prostore ili tokom prilaska planiranom cilju (oklevanje pred ciljem ili hezitacije).¹

Iako se FOG po mnogim autorima smatra petim kardinalnim simptomom PB, studije su pokazale da se ovaj fenomen češće sreće u AP u poređenju sa PB. U studiji Muller-a i saradnika,⁹³ pokazano je da približno 6 godina od pojave prvih simptoma, oko 50% obolelih od AP ima FOG. Ovaj fenomen je većinom odlika kasnijih stadijuma PB, dok njegova rana pojava, unutar 5 godina od početka prvih simptoma, više govori u prilog AP.⁹⁴ Štaviše, postepena progresija simptoma FOG tokom prve 3 godine trajanja bolesti, u odsustvu drugih znakova parkinsonizma iili demencije, i bez odgovora na levodopu, predstavlja jedini simptom koji sa specifičnošću od 100% ukazuje na PSP patologiju; ipak, prisutan je kod samo 2% obolelih od PSP.⁹¹

Patofiziološka osnova ovog fenomena ostaje nerasvetljena. Pretpostavljena je uloga frontostrijatnih veza, oštećenje prostijih spinalnih mehanizama, ali i uloga sensorimotorne integracije, sa hipersenzitivnošću na spoljne stimulse.^{1,95} FOG u PB se uglavnom vezuje za „off“ periode i dominantno je posledica narušenosti lokomotornih obrazaca. S druge strane, u osnovi FOG u AP, prevlađuje narušenost posturalnih mehanizama.⁹⁴

1.6.1.5. Abnormalna posturalnost i ekspresija lica

Razlike u abnormalnoj posturalnosti pojedinih parkinsonskih sindroma uslovljene su kombinacijom različitih simptoma koje srećemo kod ovih bolesnika, poput bradikinezije, rigiditeta, distoničnih smetnji, poremećaja hoda i narušenosti posturalnih mehanizama. Naspram tipičnog pogurenog stava „skijaša“ koji srećemo u PB, u PSP se može uočiti tzv. „dostojanstven stav“, sa ekstenzanim kolenima i trupom, uz hiperekstenziju vrata usled nuhalne distonije koja je prisutna kod ovih bolesnika. Rana pojava izraženih posturalnih deformiteta, poput nepropcionalnog antekolisa (engleski „drop head“), kamptokormije, laterofleksije trupa („Pisa“ sindrom), deformiteta šaka, treba da pobude sumnju na MSA.⁹⁶

Naspram smanjene ekspresije lica u PB (*facies hypomimica*), u AP se sreće čitav spektar hiperekspresivnih lica. U MSA se opisuje tzv. distonični izgled lica, koji je dominantno posledica prisustva oro-buko-lingvalnih diskinezija koje se sreću kod ovih bolesnika. Kod obolelih od PSP, uočava se „začuden“ izgled lica („Mona Lisa stare“), koji je rezultat kombinacije vertikalne pareze pogleda, sa retkim treptanjem i prekomerne kontrakcije *m. frontalis*-a. U PSP se opisuje i znak procerusa, koji predstavlja prisustvo vertikalnih bora u glabelarnoj regiji, i prisutan je i pri zatvorenim, i pri otvorenim očima.⁹⁷

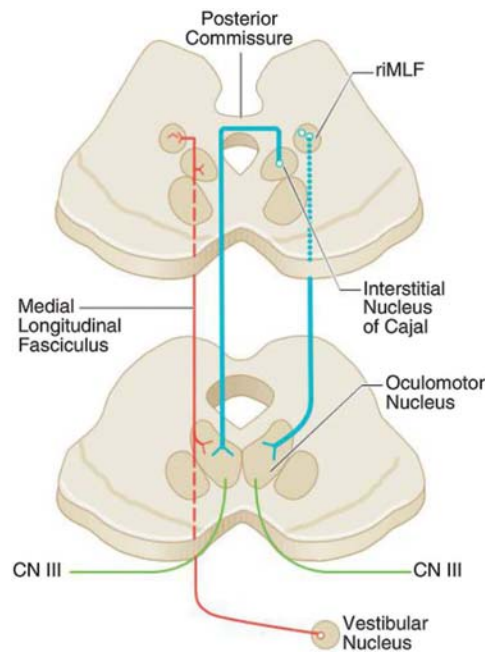
1.6.2. „Plus“ simptomi i znaci u AP

Prisustvo i identifikovanje „plus“ simptoma i znakova kod bolesnika sa dijagnozom parkinsonizma, je često ključni momenat u postavljanju dijagnoze. Neki od njih predstavljaju kardinalne simptome pojedinih entiteta iz grupe AP i zauzimaju značajno mesto u dijagnostičkim kriterijumima. S druge strane, većina plus simptoma i znakova koji će biti analizirani u ovom poglavlju, mogu biti i sastavni deo PB, ali je dobro poznavanje vremenskog

okvira pojave ovih simptoma, drugi ključni momenat u diferencijalnoj dijagnozi pojedinih parkinsonskih sindroma.

1.6.2.1. Okularni poremećaji

Jedna od ključnih karakteristika PSP je poremećaj vertikalnog usmeravanja pogleda, posebno naniže, koji se može prevladati okulocefaličkim manevrom, što ukazuje na supranuklearno poreklo ovog problema. Poremećaj usmeravanja pogleda naviše, koji je prisutan u PSP, je manje specifičan, jer je prisutan u brojnim neurološkim poremećajima (npr. PB, KBD, bolest difuznih Lewyjevih tela, Pickova bolest i dr.), ali i kod zdravih starijih osoba. Razlog za ovu nespecifičnost leži u anatomske laminaciji vlakana koja kontrolišu pogled naviše. Ova vlakna na svom putu od rostralnih jedara mezencefalona ka jedru okulomotornog nerva, prolaze prvo na suprotnu stranu kroz *commissuru posterior* (Slika 8). Upravo na nivou *commissure posterior*, ova vlakna su izložena dejstvu različitih, nespecifičnih noksi.



Slika 8. Kontrola vertikalnog pogleda. Glavne strukture predstavljaju *nc.interstitialis Cajal*, *nc.interstitialis rostralis medijalnog longitudinalnog fascikulusa (riMLF)*, kao i jedro okulomotornog nerva. Vlakna koja učestvuju u kontroli pogleda na gore, prelaze prvo kroz *commissuru posterior* gde su izložena dejstvu nespecifičnih noksi, dok vlakna za kontrolu pogleda na dole, putuju direktno ka istostranom jedru okulomotornog nerva, te se prekid ovih vlakana selektivno sreće u određenim patološkim procesima, poput progresivne supranuklearne paralize

Poremećaj vertikalnog usmeravanja pogleda nije nalaz bez koga nema kliničke dijagnoze PSP niti nalaz koji je patognomoničan za ovu bolest: on može biti prisutan od početka bolesti, ali se može javiti i tek nakon nekoliko godina, dok se u ređim slučajevima nikada i ne javi.⁹¹ U prve tri godine od početka simptoma, javlja se kod samo jedne trećine bolesnika, ali je u tom periodu specifičnost ovog nalaza za PSP patologiju i najveća (97%).⁹¹ U ranim fazama PSP kod bolesnika se može javiti samo blaga ograničenost voljnog usmeravanja pogleda naniže, nemogućnost konvergencije, poremećaj vertikalnih sakada (engleski „*round the houses*“ znak) ili optokinetički nistagmus. Ponekad se sam poremećaj u početku ispoljava kao oklevanje da se započnu sakade, pa se može steći pogrešan utisak da bolesnik nije čuo ili ne razume nalog da pogleda naniže. U svakodnevnom funkcionisanju ovaj problem se manifestuje kao otežano vršenje svih aktivnosti koje zahtevaju kontrolu donje polovine vidnog polja: čitanje, uzimanje hrane, silaženje niz stepenice, a kod muškaraca i korišćenje toaleta. Oftalmopareza se može prevazići izvođenjem okulocefaličkog manevra, ali sa napredovanjem bolesti i zahvatanjem moždanog stabla, gubi se vestibulookularni refleks, što ukazuje da se na postojeće supranuklearno, nadovezuje i nuklearno oštećenje.

U ranim fazama bolesti daleko češće se sreću manje specifični okularni simptomi, poput duplih slika, zamućenog vida, osećaja pečenja u očima, fotofobije.⁹¹ Kod oko 1/3 bolesnika mogu se javiti i drugi okularni poremećaji poput apraksije otvaranja i/ili zatvaranja očnih kapaka i blefarospazma, koji mogu do te mere biti izraženi da dovedu do funkcionalnog slepila.⁹⁸ Pojedini autori smatraju da su ovi poremećaji posledica nevoljne supranuklearne inhibicije m. levatora palpebrae, dok drugi povremenu nesposobnost otvaranja očiju smatraju manifestacijom „*freezing*“.¹ Retko treptanje se može sresti kako u PB tako i u atipičnim formama parkinsonizma, ali je obično najizraženije u PSP (manje od 5 treptaja u minuti).

Kod bolesnika sa MSA se nikada ne očekuju ovako upečatljivi poremećaji pokretljivosti bulbusa, ali se narušeno glatko praćenje, pri ispitivanju horizontalnog pogleda, često sreće kod ovih bolesnika i rezultat je oštećenja na nivou pontocerebelarnih veza.

1.6.2.2. Pseudobulbarni simptomi

Dizartrija i disfagija predstavljaju deo kliničke slike svih neurodegenerativnih parkinsonizama. Međutim, vremenski okvir javljanja ovih simptoma, kao i stepen izraženosti tegoba, predstavlja osnovu za njihovu međusobno razlikovanje.

Disfagija u PB odlika je kasnih stadijuma ovog oboljenja i javlja se u proseku 10 godina od pojave prvih simptoma.⁹⁹ S druge strane, rana pojava disfagije, unutar 6 godina od početka bolesti, govori u prilog dijagnoze AP.⁹⁹ U poređenju sa drugim parkinsonim sindromima, disfagija se najranije javlja u PSP i njena specifičnost za ovo oboljenje značajno raste ukoliko se javi u prve tri godine od početka bolesti.^{91,99} U studiji Muller-a i saradnika je zapaženo, da je vreme koje protekne od pojave disfagije do smrtnog ishoda, približno isto u svim parkinsonim sindromima, uključujući i PB, što ukazuje da pojava disfagije predstavlja loš prognostički znak kod obolelih od parkinsonizma.⁹⁹ Disfagija u atipičnim parkinsonizmima može napredovati do stepena kada je neophodna ugradnja gastrostome.

Dizartrija se javlja u sličnom vremenskom okviru kao i disfagija, kod većine parkinsonih sindroma. Rana pojava dizartrije, do nivoa nerazumljivog govora, opet govori u prilog dijagnoze atipičnih parkinsonizama.⁹⁹ Dodatno, kvalitet i tip dizartrije nam takođe mogu biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. U PSP, govor je spastičan, nekada sa elementima ataksičnog, monoton, a povremeno se javljaju palilalija i tahifemija.¹ Za obolele od MSA karakterističan je hipofoni, piskav govor (engleski „*peachy voice*“), koji je ponekad isprekidan uzdasima ili inspiratornim stridorom, koji je posledica distoničnih smetnji na nivou laringelanih struktura.⁹⁶

1.6.2.3. Autonomni poremećaji i poremećaji spavanja

Prisustvo autonomne disfunkcije predstavlja kardinalni znak, neophodan za dijagnozu MSA, ali se sreće i u drugim oboljenjima iz grupe sinukleinopatija, poput PB i DLT. S druge strane, autonomna disfunkcija se veoma retko sreće u tauopatijama i najčešće je odraz prisustva komorbiditeta.

Pri sagledavanju autonomne disfunkcije, elementi koji nas mogu voditi u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizama, odnose se na analizu prirode, odnosno vrste autonomnog

poremećaja, kao i vremenskog okvira njihovog javljanja u odnosu na pojavu motornih simptoma.

Simptomi idiopatske ortostatske hipotenzije, poput zatamnivanja pred očima, omaglice, pojave bola u vratu i ramenima (tzv. „ofinger distribucija bola“), sinkope itd., koji se dominantno javljaju prilikom uspravljanja tela, zahtevaju i objektivnu potvrdu kroz testove ortostaze. Klinička dijagnoza verovatne MSA, zahteva pad sistolnog arterijskog pritiska za najmanje 30 mmHg, ili dijastolnog za najmanje 15 mmHg, posle 3 minuta stajanja, u odnosu na početne vrednosti arterijskog pritiska izmerene u ležećem položaju.⁷⁸ Ovo je strožiji kriterijum u odnosu na prethodno ustanovljene kriterijume Američkog Udruženja za Autonomne poremećaje, prema kojima je za dijagnozu idiopatske ortostatske hipotenzije neophodan pad sistolnog arterijskog pritiska od 20 mmHg, ili dijastolnog za 10 mmHg.¹⁰⁰ Rana pojava ortostatske hipotenzije, koja čak može prethoditi pojavi motornih simptoma, dominantno je odlika MSA.^{101,102} Kod bolesnika sa patološki potvrđenom dijagnozom parkinsonih sindroma, pokazano je da pojava simptomatske ortostatske hipotenzije u prvoj godini od početka simptoma, ima prediktivnu vrednost od 75% za MSA.¹⁰² U PB, pojava ortostatske hipotenzije, je najčešće odlika kasnijih faza bolesti, sa prosečnom latencom javljanja od oko 13 godina.¹⁰² Međutim, sve je više studija koje ukazuju da rana pojava ortostatske hipotenzije može biti deo kliničke slike i drugih sinukleinopatija, odnosno PB i DLT, što predstavlja glavnu dijagnostičku „zamku“ u razlikovanju ovih parkinsonih sindroma.¹⁰³ U ovakvim situacijama, MIBG (meta-jod-benzil-guanidin) scintigrafija, kao merilo postganglijskih autonomnih denervacionih poremećaja, može biti od koristi u razlikovanju ovih sindroma, sa normalnim nalazom u MSA i patološkim u PB i DLT.¹⁰⁴

Iako je većina istraživanja autonomnih poremećaja u parkinsonim sindromima fokusirana dominantno na ortostatsku hipotenziju, studije su ukazale da je urogenitalna disfunkcija izraženija i češće prisutna kod ovih bolesnika.¹⁰² Slično evoluciji ortostatske hipotenzije, rana pojava urogenitalne disfunkcije je takođe odlika MSA, dok se u PB najčešće javlja sa latencom od oko 12 godina.¹⁰² Ipak, pojava urogenitalnih simptoma u prvoj godini trajanja bolesti, ima manju pozitivnu prediktivnu vrednost za MSA, u odnosu na ortostatsku hipotenziju (56% vs. 75%).¹⁰²

Retrospektivne studije sa patološki potvrđenom dijagnozom MSA, pokazale su da do 97% muškaraca razvije erektilnu disfunkciju tokom progresije bolesti i da je čak kod njih 37-48% erektilna disfunkcija bila prvi simptom bolesti.^{83,105} Urinarni simptomi su takođe rana manifestacija MSA i prisutni su kod čak 82% obolelih u vreme postavljanja dijagnoze.²⁷ Neretko, ovi bolesnici bivaju podvrgnuti nepotrebnim urološkim, hirurškim intervencijama u ranim fazama bolesti, pre nego što se razviju neurološke manifestacije oboljenja.¹⁰⁶

Međutim, pored razlika u vremenskom okviru javljanja ovih simptoma, vrsta i priroda poremećaja na nivou urinarnog trakta, se razlikuje između PB i MSA. Urodinamska ispitivanja ukazuju na karakterističan obrazac urinarnih smetnji u MSA.¹⁰⁷ Polakisurija i urgencija mokrenja su česti i kod jednih i kod drugih bolesnika, dok se izražena urgencija mokrenja ili stres inkontinencija sa kontinuiranim curenjem urina retko sreće u PB, izuzimajući veoma uznapredovalu fazu bolesti. U ranim fazama, najčešće se beleži hiperrefleksija detrusora beške, zajedno sa disfunkcijom sfinktera uretre, što za posledicu ima pojavu polakisurije i urgencije mokrenja inicijalno, a potom i inkontinencije. Vremenom, sposobnost voljnog započinjanja mokrenja i snaga kontrakcije detrusora slabe, i mokraćna beška postaje atonična, što vodi porastu rezidualne zapremine urina nakon mikcije. Upravo se i pokazalo, da među svim ispitivanim urodinamskim parametrima, merenje rezidualne zapremine urina nakon mikcije, predstavlja najkorisniji marker u razlikovanju MSA od PB.¹⁰⁷

Različiti poremećaji arhitekture spavanja se mogu često sresti u svim parkinsonim sindromima i mogu se manifestovati kao poremećaji incijacije i održavanja kontinuiteta sna, dnevne pospanosti, iznenadnih napada spavanja, apneje u spavanju, itd. Međutim, najčešći poremećaj spavanja u parkinsonizmima jeste poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja, tzv. RBD (od engleskih reči *REM sleep Behaviour Disorder*). Ovo je veoma čest poremećaj kod obolelih od MSA i kod drugih neurodegenerativnih oboljenja sa Lewy-jevim telima; kod 97% bolesnika koji imaju RBD nađena su Lewy-jeva tela, dok njih 45 do 60% sa idiopatskim RBD, vremenom razvije kliničku sliku neurodegenerativnog oboljenja, sa latencom od 11 do 13 godina.¹⁰¹ S druge strane, RBD se veoma retko opisuje u tauopatijama, poput PSP i CBS.¹⁰⁸

Stoga, identifikovanje RBD i njegova polisomnografska potvrda, imaju dijagnostičku vrednost u neurodegenerativnim oboljenjima. Ovo je naročito značajno sa stanovišta

regrutovanja bolesnika koji su u riziku da razviju neurodegenerativno oboljenje, kao i blagovremene primene neuroprotektivne terapije u najranijim fazama bolesti. U poslednjoj deceniji, veliki napori se ulažu u definisanje dodatnih nemotornih simptoma, koji bi zajedno sa RBD, činili premotorne faze ovih oboljenja. U četvorogodišnjem prospektivnom praćenju bolesnika sa sindromom čiste autonomne disfunkcije, pokazano je da njih 34% razvije neki od parkinsonizama iz grupe sinukleopatija i da je glavni faktor ove fenokonverzije, upravo udruženost autonomne disfunkcije sa RBD.¹⁰⁹

1.6.2.4. Psihijatrijski poremećaji

Kao što je poznato, sinukleopatije i tauopatije se odlikuju različitim regionalnim obrascima atrofije, sa zahvaćenošću specifičnih jedara mozga i posledičnim razlikama u zahvaćenosti transmitterskih sistema. Proces neurodegeneracije u sinukleopatijama dominantno zahvata SN, moždano stablo i limbičke strukture, dok je tau-neurodegeneracija većim delom lokalizovana u strukturama frontalnog režnja i njegovih veza sa bazalnim ganglijama.¹¹⁰ Navedene patoanatomske razlike, predstavljaju osnov za specifične obrasce kako motornog, tako i kognitivnog i psihijatrijskog ispoljavanja u parkinsonim sindromima.

U poslednje dve decenije, postoji sve veće interesovanje za analizu neuropsihijatrijskih karakteristika pojedinih entiteta iz grupe parkinsonizama, iz kojeg su proistekle izvesne smernice za njihovo međusobno razlikovanje. U većini studija sa obolelim od PSP, apatija predstavlja najkonzistentniji nalaz sa učestalošću koja se kreće čak do 90%, koja najverovatnije nastaje kao rezultat diskonekcije supkortikalnih projekcija u meziofrontalni korteks.¹¹¹⁻¹¹⁶ S druge strane, izolovana depresija se retko javlja u PSP čineći na taj način reverzan odnos u poređenju sa PB i MSA, gde je depresija daleko češća u odnosu na apatiju. Pored apatije, intelektualno usporavanje, dezinhobovano ponašanje, imitativno ili utilizaciono ponašanje, takođe podržavaju dijagnozu PSP, dok se deluzije i halucinacije retko sreću.

S druge strane, sinukleopatije se odlikuju čestom pojavom halucinacija i deluzija, koje se dovode u vezu sa većom koncentracijom Lewy-jevih tela u temporalnim regionima i holinergičkim deficitom. Depresija i anksioznost su takođe česti kod ovih bolesnika, najverovatnije usled afekcije monoaminičких jedara moždanog stabla. Ipak, priča o međuigri

depresije i parkinsonizama je daleko složenija, sa multifaktorijalnom etiologijom, uključujući širok dijapazon neuropatoloških i neurobiohemijskih izmena, sa uplivom i preplitanjem psihosocijalnih faktora.

Razlike u neuropsihijatrijskom profile između pojedinih parkinsonih sindroma, najuočljivije su u ranim fazama bolesti, imajući u vidu da su razlike u distribuciji neuropatološkog procesa koje su inicijalno prisutne, vremenom sve manje izražene.

1.6.2.5. Kognitivni i kortikalni poremećaji

Neuropsihološki profil pacijenata sa parkinsonizmom može varirati od suptilnih poremećaja kognicije koji se uočavaju tek na detaljnom neuropsihološkom testiranju, do floridne demencije, praćene deluzijama i halucinacijama. Priroda, težina i tip kognitivnog poremećaja su u najvećoj meri diktirani topografijom neuroloških oštećenja koja se nalaze u osnovi ovih oboljenja. Generalno govoreći, odsustvo značajnih kognitivnih i bihevioralnih izmena, više govori u prilog dijagnoze PB i MSA, dok nas težak dizegzekutivni poremećaj, koji sugeriše da postoji disfunkcija striatofrontalnih veza, više upućuje na dijagnozu PSP.

Još od incijalnih opisa, PSP se smatra prototipom supkortikalne demencije, koja nastaje kao posledica disfunkcije supkortiko-frontalnih veza, kao i neuropatoloških promena u samom frontalnom režnju. Ovaj tip demencije se dominantno odlikuje oštećenjem egzekutivnih funkcija, poremećajem pažnje i psihomotornim usporavanjem, sa velikim uplivom ovih poremećaja i u druge kognitivne domene. Kod ovih bolesnika uočava se smanjenje verbalne flunetnosti, veći broj perseverativnih grešaka na specifičnim testovima, oštećenje pažnje, otežano planiranje i izvršenje složenih zadataka. Verbalna fluentnost je u najvećoj meri pogođena,¹¹⁷ sa većim oštećenjem semantičke u odnosu na kategorijalnu fluentnost, što je reverzan obrazac u odnosu na onaj koji se sreće u testovima flunetnosti kod obolelih od Alzheimer-ove bolesti. Poremećaj pamćenja u supkortikalnoj demenciji odlikuje se oštećenjem spontanog prisećanja, uz relativno očuvanu rekogniciju, što se objašnjava neadekvatnim strategijama prisećanja usled izražene egzekutivne disfunkcije.

Sličan profil kognitivnih ispada sreće se i u PB, ali u daleko manjem obimu i u kasnijem toku bolesti.¹¹⁷ Nalaz kognitivnih i bihevioralnih izmena, konzistentan je i u najranijim fazama

PSP. U prvoj godini od početka simptoma, kod čak 52 % obolelih može se uočiti kognitivno usporavanje.¹⁰ Zbog toga je u važećim dijagnostičkim kriterijumima, rana pojava kognitivnih smetnji, svrstana u kategoriju nalaza koji podržavaju dijagnozu PSP.³³

Imajući u vidu važeće dijagnostičke kriterijume za MSA, prisustvo značajnog kognitivnog pada predstavlja nalaz koji ne podržava ovu dijagnozu.⁷⁸ Ipak, nedavna meta-analiza ukazuje da je kognitivno oštećenje u MSA i često i značajno i da čak jedna trećina bolesnika ispunjava kriterijume za demenciju, godinu dana pre smrtnog ishoda.¹¹⁸ S druge strane, mali broj studija se bavio karakterizacijom profila kognitivnog oštećenja u MSA. Iako globalno kognitivno oštećenje nije konzistentan nalaz u MSA, 26% obolelih imalo je MMSE manji od 26. Neuropsihološka testiranja ukazuju da je primarni poremećaj oštećenje egzekutivne funkcije, koje se javlja kod oko polovine bolesnika, koje obuhvata oštećenje fonemske i semantičke fluentnosti, perseverativno ponašanje, različit stepen oštećenja pažnje, radne memorije, fleksibilnosti, otežano rešavanje problema i slično. Poremećaj pamćenja sreće se kod čak 2/3 obolelih i uglavnom se prezentuje kao oštećenje verbalnog učenja, neopsrednog i odloženog prisećanja, veoma retko i rekognicije, ali su podaci još uvek nekonzistentni i nedovoljni da bi se izvukao zaključak.¹¹⁸

Prisustvo frontalnih i parijetalnih kortikalnih znakova dominantno se vezuje za AP iz grupe tauopatija. „Znak aplauza“, kao jedan vid motorne perseveracije, često se sreće u PSP.¹¹⁹ Uprkos prethodnim izveštajima koji govore da se na osnovu prisustva ovog znaka PSP može diferencirati u odnosu na PB i FTD,¹²⁰ njegova sepcifičnost je ipak niska, što umanjuje dijagnostičku vrednost ovog testa. Parijetalni kortikalni znaci se gotovo isključivo sreću u CBS i imaju dijagnostičku vrednost, te je kod svakog bolesnika sa parkinsonizmom, neophodan i pregled kortikalne funkcije. Apraksija govora se takođe vezuje za PSP i CBS.¹²¹

1.6.3. Efekti dopaminergičke terapije

Terapijski odgovor na dopaminergičku terapiju nam često može biti od velike pomoći u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonih sindroma. Jasan i dramatičan odgovor na primenu dopaminomimetika podržava dijagnozu PB, dok je odsustvo uočljivog i dugotrajnog odgovora na visoke doze levodope, apsolutni ekskluzioni kriterijum za PB.^{76,82} U AP, terapijsko poboljšanje

akinetsko-rigidne simptomatologije na primenu dopaminomimetika je upadljivo slabije. Ovakav nalaz predstavlja najznačajniji klinički parametar za diferenciranje AP od PB u ranim fazama bolesti.^{122,123} Ipak, smatra se da kod 1/3 bolesnika, dominantno iz grupe obolelih od MSA-P, inicijalno postoji blago do umereno poboljšanje, ali se ovaj efekat gubi sa napredovanjem bolesti.^{78,124,125} Uz to, treba imati u vidu da tek nakon podizanja doze levodope na 1500-2000 mg dnevno, možemo govoriti o izostanku odgovora na terapiju.

S druge strane, neželjeni efekti dopaminomimetika nam takođe pružaju informacije od značaja za diferencijalnu dijagnozu parkinsonizama. Levodopom izazvane diskinezije, najčešće horeičkog tipa, dominantno na ekstremitetima, u interdoznim intervalima (tzv. vršne diskinezije), snažno govore u prilog PB i smanjuju verovatnoću da se radi o bolesniku sa atipičnim parkinsonizmom.^{76,82} S druge strane, kod obolelih od MSA srećemo potpuno drugačiji obrazac i lokalizaciju diskinezija. Diskinezije u MSA najčešće zahvataju oro-buko-lingvalne strukture, češće su distoničnog karaktera i mogu se javiti i u odsustvu terapijskog odgovora na levodopu. Ponekad su do te mere izražene, da mogu kompromitovati govor i gutanje. Kao takve, svrstane su u tzv. „crvene zastavice“ za dijagnozu MSA.⁹⁶ Diskinezije u PSP su svedene na retke prikaze pojedinačnih slučajeva.¹²⁶ Tvrdi se da su bolesnici od PSP relativno rezistentni prema razvoju centralne dopaminergičke toksičnosti (nevoljni pokreti, psihotično reagovanje), usled gubitka postsinaptičkih D2 receptora na neuronima strijatuma.¹

Halucinacije i psihotično reagovanje, kao posledica primene dopaminomimetika, predstavljaju kasne komplikacije PB i javljaju se najčešće na terenu kognitivnog osiromašenja. Vizuelne halucinacije su dominantno odlika PB i DLT i veoma su retko deo kliničke slike PSP i MSA.¹²⁷ Patološke serije obolelih sa parkinsonism sindromima, ukazuju da su vidne halucinacije dominantno odlika patologije Lewy-jevih tela.¹⁰⁷

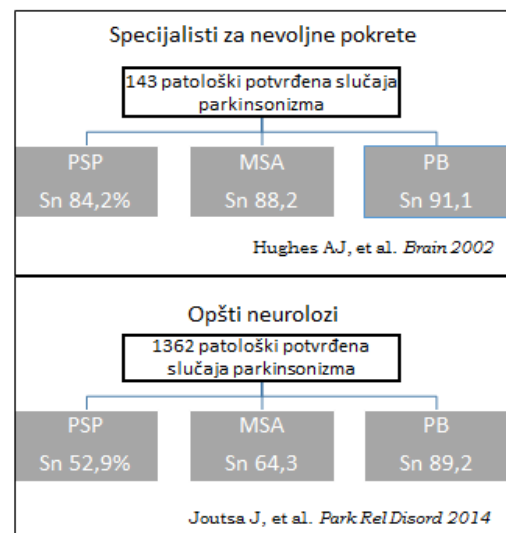
1.7. Dijagnostički kriterijumi u AP- kritički osvrt

U nedostatku pouzdanih bioloških markera specifičnih za svaki entitet pojedinačno, postavljanje kliničke dijagnoze zahteva prisustvo i prepoznavanje kombinacije određenih

simptoma i znakova, uz postavljanje definitivne dijagnoze tek uz potvrdu specifičnog neuropatološkog supstrata (Prilog 1a i 2a).^{33,78}

Neuropatološki i klinički dijagnostički kriterijumi za većinu AP su validirani i standardizovani (Slika 9). Međutim, ovi dijagnostički kriterijumi su u najvećoj meri optimizovani na visoku specifičnost i pravljene su u istraživačke svrhe, dok glavni problem ostaje njihova niska senzitivnost, naročito u ranim fazama bolesti. Istraživanje sprovedeno u Finskoj, na 1362 patološki potvrđena slučaja parkinsonizma, koje je za cilj imalo ispitivanje pouzdanosti postavljanja tačne dijagnoze od strane opštih neurologa, pokazalo je da se PB najbolje prepoznaje, ali da skoro 5 od 10 obolelih od PSP, odnosno skoro 4 od 10 obolelih od MSA, ostaje klinički neprepoznato (Slika 9).¹²⁹ Neurolozi sa posebnim treningom u oblasti nevoljnih pokreta sa većom verovatnoćom postavljaju tačnu dijagnozu (5 od 6 obolelih od parkinsonizma ima tačno postavljenu dijagnozu) i što je još ineteresantnije, postižu veću pouzdanost dijagnoze u odnosu na pouzdanost samih dijagnostičkih kriterijuma (Slika 9).¹⁹ Specijalisti za nevoljne pokrete se pri postavljanju dijagnoze najverovatnije vode metodom prepoznavanja čitavih obrazaca kliničkih simptoma i znakova koji čine jedan model parkinsonizma, što prevazilazi formalni set dijagnostičkih kriterijuma.

Kriterijumi	Sn	PPV
PSP, Litvan 1996³³		
Verovatna	50	100
Moguća	83	83
MSA, Gilman 1998¹⁸		
Verovatna	63	91
Moguća	92	86
PB, Gibb 1988⁴		
Verovatna	72	92
Moguća	87	93



Slika 9. Levo: pouzdanost dijagnostičkih kriterijuma najčešćih formi parkinsonih sindroma **Desno:** Pouzdanost postavljanja tačne dijagnoze najčešćih formi parkinsonih sindroma među specijalistima za nevoljne pokrete i opštim neurolozima.^{19,129}

Skraćenice: PSP=progresivna supranuklearna paraliza; MSA=multipla sistemska atrofija; PB= Parkinsonova bolest; Sn= senzitivnost (procenat obolelih kod kojih postoji podudarnost kliničke i neuropatološke dijagnoze); PPV=pozitivna prediktivna vrednost (procenat obolelih sa tačnom dijagnozom u ukupnom uzorku ispitanika).

Iako se na prvi pogled čini da, uz dobro poznavanje kliničkih simptoma i znakova, dijagnoza ovih sindroma ne bi trebala da predstavlja problem, istraživanja pokazuju da u 70-75% slučajeva PSP inicijalna dijagnoza je pogrešna, i da čak i na poslednjem neurološkom pregledu njih 20% i dalje ostaju pogrešno dijagnostikovani, najčešće kao PB ili MSA.^{21,130-132} Dijagnoza PSP se najčešće postavlja sa kašnjenjem od 3 do 4 godine u odnosu na pojavu prvih simptoma, što je vreme koje je neophodno da prođe kako bi se kardinalni simptomi ovog oboljenja (padovi i pareza vertikalnog pogleda) ispoljili u punom obimu i postali klinički lako prepoznatljivi.¹³³ Senzitivnost NINDS-PSP kriterijuma varira od samo 14 pa do 83% na prvom neurološkom pregledu.¹³⁴ Uz to, najmanje jednoj trećini patološki potvrđenih slučajeva PSP ne odgovara klasičan klinički opis bolesti.^{79,126} Upravo u ovim odstupanjima, odnosno u heterogenosti kliničkog ispoljavanja u ranim fazama bolesti, leži jedno od ključnih objašnjenja za kašnjenje i greške u postavljanju tačne dijagnoze AP, o čemu će biti više reči u poglavlju koje sledi.

Slično je i sa obolelim od MSA. U nedavno objavljenoj kliničko-patološkoj seriji sa 134 bolesnika kod kojih je *ante mortem* postavljena dijagnoza MSA, ispostavilo se da kod samo 62% postoji i histopatološka potvrda ovog oboljenja.¹³⁵ Među najčešće pogrešno postavljenim dijagnozama, nalazili su se DLB, a potom PSP i PB. Ono što je najinteresantnije, opet je glavni razlog za pogrešno postavljenu dijagnozu ležao u atipičnim prezentacijama pojedinih parkinsonih sindroma, poput cerebelarne ataksije u PSP.

1.8. Heterogenost kliničkog ispoljavanja u AP

1.8.1. Heterogenost kliničke slike PSP

Kao što je već spomenuto, kliničko-patološke studije na značajnom broju obolelih od PSP, ukazale su da najmanje jednoj trećini histopatološki potvrđenih slučajeva, ne odgovara klasičan opis bolesti.

Mnogi autori su ukazali da je klinička heterogenost „tipičnih“ i „atipičnih“ formi PSP, praćena i heterogenošću patoloških nalaza ovih formi bolesti, ali bez velikog uspeha u pokušaju standardizovanja kliničke klasifikacije „atipičnih formi“ PSP koje su se nametale kroz ispitivanja.

Međutim, Williams i saradnici, na velikoj seriji od 103 histopatološki potvrđena slućaja PSP, prvi ukazuju na postojanje dva zasebna klinička fenotipa PSP, ćija se podela zasniva na klinićkim simptomima i znacima koji dominiraju u prve 2 godine od početka bolesti.⁷⁹ Prva podgrupa bolesnika se karakteriše ranim padovima, ranim kognitivnim poremećajima, poremećajima pokretljivosti bulbusa i posturalnom nestabilnošću, i po svojim karakteristikama odgovara klasićnom, prvobitnom opisu PSP od strane Richardsona, te je stoga ova forma bolesti nazvana „Richardsonov sindrom“ (PSP-RS). Drugu grupu ćine bolesnici sa asimetrićnim početkom bolesti, prisustvom ekstraaksijalne distonije, tremorom i pozitivnim odgovorom na levodopu, ćija klinićka slika u prve dve godine bolesti podseća na PB, te je zbog toga nazvana „Parkinsona forma PSP“ (PSP-P). U PSP-RS zapaćeno je brće napredovanje bolesti i loćija prognoza, uz veću zastupljenost mućkog pola, koja nije zapaćena u PSP-P. Razlike postoje i u odnosu izoformi tau proteina, jer u PSP-P postoji inverzan odnos 3R:4R sa predominacijom 3R-tau izoformi, uz slabiji efekat prisustva H1/H1 genotipa u odnosu na PSP-RS.

PSP-RS i PSP-P se uprkos izvesnom preklapanju mogu klinićki razlikovati u prve dve godine bolesti, dok nakon 6 godina praćenja, klinićka slika i fenomenologija postaju veoma slićne.¹³⁶

Pored klinićkih i epidemioloćkih razlika izmeću PSP-RS i PSP-P, zapaća se razlika u regionalnoj distribuciji i stepenu opterećenja tau patologijom u ova dva klinićka entiteta.^{137,138} Kod PSP-P ukupno tau-opterećenje kao i obrazac distribucije tau patologije, su u manjem stepenu izraćeni u odnosu na PSP-RS, što omogućava njihovo post mortem razlikovanje (Slika 10).¹³⁷ Meću strukturama mozga gde je ta razlika najizraćenija, ubrajaju se moćdana kora, pons, kaudatus, *nc.dentatus* i cerebelarna bela masa.



Stepeni izraženosti tau patologije (od najmanjeg ka najvećem):

■ Stadijum 1

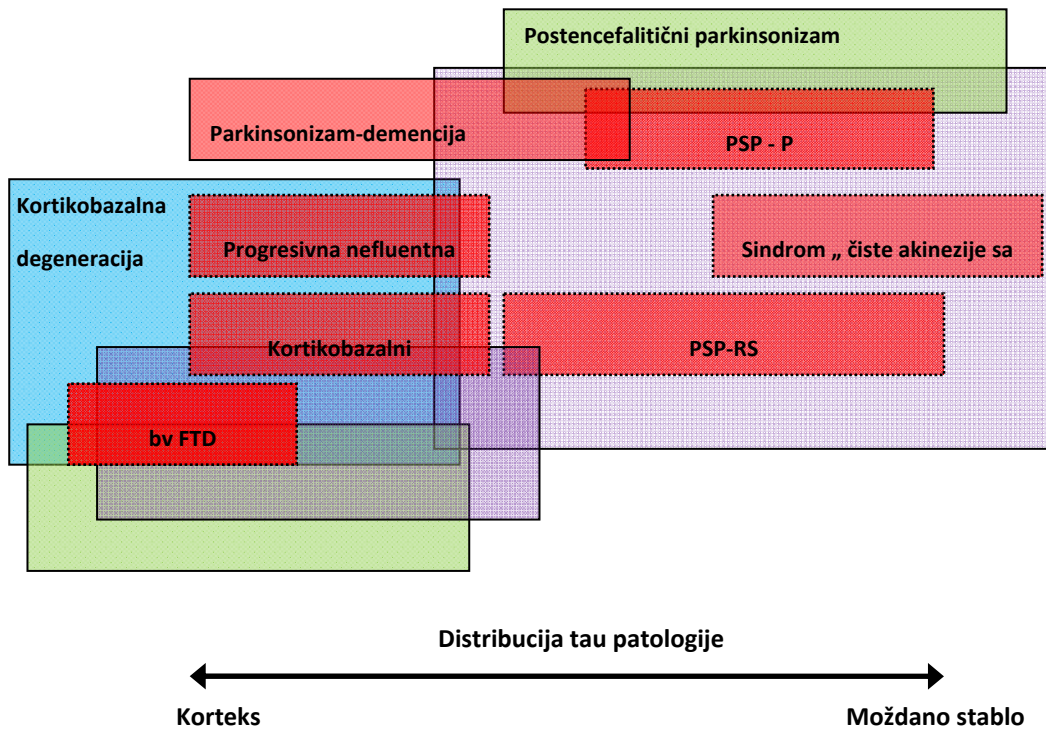
■ Stadijum 2

■ Stadijum 3

■ Stadijum 4

Slika 10. Šematizovani prikaz regionalne distribucije tau patologije kod dva osnovna fenotipa PSP (adaptirano prema Williams et al.)¹³⁷

Međutim, ovde se priča o heterogenosti kliničkog ispoljavanja ne završava. Pored PSP-P, koja predstavlja najčešću „atipičnu formu“ PSP, opisano je još nekoliko posebnih kliničkih entiteta koji se, zbog prisustva PSP tau patologije, takođe mogu smatrati samo atipičnim prezentacijama ove bolesti (Slika 11). Heterogenost kliničkog ispoljavanja u PSP, objašnjava se heterogenošću regionalne distribucije tau patologije, kao i stepenom akumulacije tau proteina i gubitka neurona u mozgu obolelog.¹³⁶ Ispostavilo se da, nije vrsta patologije ta koja diktira fenotip, već distribucija tau patologije, između moždanog stabla i korteksa, u najvećoj meri uslovljava kako će se bolest manifestovati. Klinička heterogenost je najizraženija u ranim fazama bolesti, dok će vremenom većina obolelih od atipičnih formi PSP razviti simptome i znake koji odgovaraju klasičnom PSP-RS.



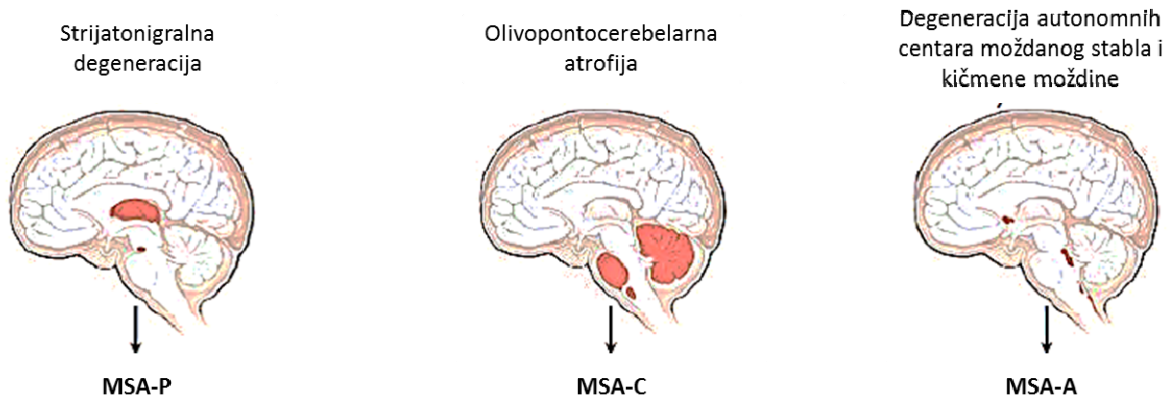
Slika 11. Distribucija tau patologije u kliničkim i patološkim nozološkim sindromima PSP (adaptirano prema Williams DR i Lees AJ)¹³⁶
 Isprekidane linije= klinički sindromi; Pune linije= patološki definisani sindromi
 Skraćenice: bv FTD= bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije; FTDP-17= frontotemporalna demencija sa parkinsonizmom-17.

1.8.2. Heterogenost kliničke slike MSA

Iako je ideja uvođenja termina multiple sistemske atrofije, bila da se objedine tri entiteta koji imaju zajednicki patoanatomski supstrat (OPCA, SND i Shy-Drager-ov sindrom), otkrića koja su usledila ukazivala su da postoji izvesna heterogenost, kako u fenotipskom ispoljavanju, tako i na nivou patoanatomskog supstrata.

Podela na dva osnovna fenotipa MSA, MSA-P i MSA-C, bazirana je na predominaciji ekstrapiramidnih ili cerebelarnih simptoma. Terminu MSA-P odgovara raniji naziv SND, dok terminu MSA-C odgovara OPCA.¹⁸ Termin Shy-Dragerov sindrom se smatralo da nije od koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali su postojali predlozi da se za pacijente kod kojih postoji predominacija autonomne simptomatologije, uvede termin MSA-A (Slika 12).¹³⁹ Međutim,

ispitivanjem prirodnog toka bolesti na seriji od 100 obolelih od MSA, pokazalo se da gotovo svi bolesnici vremenom razviju znake parkinsonizma i autonomne disfunkcije, dok se cerebelarni klinički simptomi i znaci uočavaju kod manje od jedne polovine obolelih.⁸³ To bi značilo da se podela na dva podtipa bolesti, MSA-C i MSA-P, ne može posmatrati striktno, već da su ovi fenotipovi samo deo kontinuuma patološkog procesa koji početno može više zahvatati olivopontocerebelarne ili strijatonigralne strukture, kao i autonomne centre moždanog stabla i kičmene moždine, a kasnije se širiti i na druge sisteme koji su incijalno bili pošteđeni.



Slika 12. Odnos regionalne distribucije sinukleinske degeneracije i fenotipa kod obolelih od multiple sistemske atrofije (MSA).

Skraćenice: MSA-P: Parkinsonova forma MSA; MSA-C: cerebelarna forma MSA; MSA-A: autonomna forma MSA.

Međutim, postoje značajne razlike u progresiji bolesti i preživljavanju obolelih od MSA, od nekoliko meseci pa do preko 15 godina trajanja bolesti, ali su faktori koji utiču na to, još uvek nedovoljno ispitani.¹⁴⁰ S tim u vezi, izdvajaju se forme bolesti sa agresivnim i benignim tokom. Paradoksalno u opisima agresivnih varijanti MSA, uočava se manje opsežan gubitak neurona, te je ova varijanta bolesti i nazvana MSA sa minimalnim promenama („*minimal change MSA*“).¹⁴⁰ Naime, kod ovih bolesnika postoji gubitak neurona lokalizovan na nivou SN i LC, dok je nalaz distribucije GCI u drugim strukturama mozga bio uobičajen za MSA. Ovo je dovelo do zaključaka da glijalna patologija ne korelira sa gubitkom neurona, već dovodi samo do njihove disfunkcije, što verovatno predstavlja najraniji događaj u evoluciji patogenetskih mehanizama. Neuronalna disfunkcija je i u odsustvu trajnog gubitka neurona, izgleda dovoljna da izazove pojavu simptoma MSA. Kod ovih bolesnika, velika koncentracija GCI nađena je u autonomnim

centrima moždanog stabla, što je jedno od mogućih objašnjenja za rapidnu progresiju bolesti i kraće preživljavanje.

S druge strane, identifikovana je i grupa bolesnika sa preživljavanjem preko 15 godina od pojave prvih simptoma i benignim tokom bolesti.¹⁴¹ Ova benignost je bila uslovljena kasnijom pojavom autonomne disfunkcije, sa neuobičajeno dugom latencom od 11 godina u odnosu na pojavu prvih simptoma.

Treba imati u vidu da se kod obolelih od MSA ponekad mogu sresti izolovani autonomni simptomi/znaci ili izolovano motorni simptomi/znaci. Prosečno vreme koje prođe od pojave prvih simptoma pa do pojave kombinacije autonomnih i motornih manifestacija iznosi približno 2 godine.¹⁴² S obzirom da je prisustvo kombinacije simptoma neophodan uslov za postavljanje dijagnoze prema važećim kriterijumima, kod ovih bolesnika je otežano rano postavljanje dijagnoze.

Iako se ranije mislilo da je pojava demencije retka u MSA, disfunkcija frontalnog režnja se ipak često sreće kod obolelih od MSA. Nedavno su opisani i slučajevi koji patoanatomski odgovaraju MSA, ali sa incijalnom kliničkom prezentacijom koja odgovara opisu FTD i tek kasnije, pojavom motornih i autonomnih manifestacija, čime se heterogenost kliničke prezentacije u MSA dalje usložnjava.¹⁴³

1.9. Tok bolesti i preživljavanje u AP

U poređenju prirodnog toka bolesti među pojedinim parkinsonim sindromima, treba istaći nekoliko činjenica. Pre svega, o prirodnom toku PB se paradoksalno, najmanje zna u poređenju sa drugim parkinsonizmima, imajući u vidu da najveći broj informacija o progresiji PB datira iz ere posle uvođenja levodope, što je u značajnoj meri izmenilo sliku toka bolesti. Dalje, studije prirodnog toka bolesti u AP, su u svom fokusu imale najčešće samo klasičan fenotip ovih oboljenja, dok progresija atipičnih prezentacija bolesti i dalje ostaje nepoznanica. Konačno, većina ovih studija ograničena je nedovoljnim brojem patološki potvrđenih slučajeva ovih oboljenja, što nas dovodi na teren dijagnostičke nesigurnosti i potencijalnih grešaka pri uključivanju bolesnika u ispitivanje. Navedene činjenice skupa ukazuju, da mora postojati oprez

i kritičnost prilikom izvođenja zaključaka o prirodnom toku bolesti, kao i prediktorima progresije bolesti i preživljavanja.

AP, kao i PB, dominantno spadaju u bolesti srednje i starije životne dobi, sa prosečnom starosti u vreme početka bolesti u PSP između 61.-67. godine, i nešto ranijim početkom u MSA, u proseku između 54.-65. godine.¹⁴⁴ U većini studija, odnos obolelih muškaraca prema obolelim ženama je približno isti.¹⁴⁴

U studiji Muller-a i saradnika pokazano je da oboleli od AP imaju kraće vreme do postizanja pojedinačnih stadijuma Hoehn-ove i Yahr-a (H&Y) u odnosu na obolele od PB, što potvrđuje bržu progresiju motorne onesposobljenosti u AP (Tabela 5).¹⁴⁵ PSP beleži najbržu progresiju bolesti od svih parkinsonskih sindroma i ovi bolesnici postaju vezani za postelju ili invalidska kolica (H&Y V), u proseku 17 meseci ranije u odnosu na obolele od MSA.

Tabela 5. Progresija najčešćih parkinsonskih sindroma kroz stadijume Hoehn-ove i Yahr-a

	Starost na početku bolesti (godine)	Latenca do H&Y II (meseci)	Latenca do H&Y III (meseci)	Latenca do H&Y IV (meseci)	Latenca do H&Y V (meseci)	Preživljavanje posle ulaska u H&Y V (meseci)
PB	60	36*	66**	166**	179**	12
MSA	56	0	3	56	73	10
PSP	65	–	0	38	56	9

PB=Parkinsonova bolest; MSA=multipla sistemska atrofija; PSP= progresivna supranuklearna paraliza; H&Y=stadijum Hoehn-ove i Yahr-a.

Brojevi u tabeli predstavljaju prosečne vrednosti.

**p<0,05; **p<0,001 Parkinsonova bolest vs. atipični parkinsonizmi (MSA i PSP). Modifikovano prema Muller i sar.¹⁴⁵*

Nedavna meta analiza koja je obuhvatila 206 patoanatomski potvrđenih slučajeva PSP, pokazala je da je prosečno preživljavanje kod ovih bolesnika 7,9 godina, što se podudara sa rezultatima većine prethodnih studija.⁹¹ Druga meta analiza, koja je za cilj imala identifikovanje prediktora lošijeg preživljavanja, obuhvatila je 1911 bolesnika sa dijagnozom moguće, verovatne i definitivne PSP.¹⁴⁴ Kao najvažniji prediktori dužine trajanja bolesti, izdvojili su se

PSP-RS fenotip, rana pojava disfagije i rana kognitivna deterioracija, dok su podaci o značaju vertikalne pareze pogleda u predikciji preživljavanja još uvek kontradiktorni. S druge strane, u studiji O Sullivan-a i saradnika, na 110 obolelih sa histopatološkom potvrdom dijagnozom PSP, pored PSP-RS fenotipa, muški pol, veća starost u vreme početka bolesti, kao i kraći interval do postizanja prvog miljokaza progresije bolesti, su takođe identifikovani kao značajni prediktori lošijeg preživljavanja.¹⁴⁶ Uz to, oboleli od PSP su imali statistički značajno kraće vreme do postizanja miljokaza progresije bolesti u odnosu na obolele od MSA, izuzimajući raniju potrebu za urinarnom kateterizacijom koja je zabeležena u MSA.¹⁴⁶ Uzimajući u obzir da je trajanje bolesti bilo slično u obe grupe AP, ovi podaci takođe ukazuju da PSP sa sobom nosi veći stepen funkcionalne onesposobljenosti u odnosu na MSA.

Dve velike prospektivne studije prirodnog toka MSA koje su nedavno objavljene (severnoamerička i evropska kohorta obolelih od MSA), pružile su novi uvid u klinički tok ovog oboljenja.^{147,148} Posebna snaga ove dve kohorte bolesnika leži u korišćenju istog seta ispitivanja, odnosno istih skala za evaluaciju spektra kliničkih manifestacija, što je omogućilo njihovo međusobno poređenje.

Preko 300 obolelih od MSA uključeno je u ove dve studije. Severnoamerička studija je imala duži period praćenja u odnosu na evropsku (5 godina vs. 2 godine) i uključivala je samo bolesnike sa dijagnozom verovatne MSA, dok su u evropskoj studiji bili uključeni i bolesnici sa dijagnozom moguće MSA. Zastupljenost dva osnovna fenotipa, kao i zastupljenost polova, bili su približno ravnomerni. Obe studije pokazale su da je MSA oboljenje sa lošom prognozom, sa zapanjujuće identičnim srednjim vremenom preživljavanja od 9,8 godina.

Međutim, postojale su i brojne razlike u nalazima proisteklim iz ove dve kohorte. Evropska studija, pokazala je da oboleli od MSA-P imaju lošiju prognozu u odnosu na MSA-C, dok razlike u preživljavanju dva osnovna fenotipa MSA, nisu uočene u severnoameričkoj kohorti. Drugo, studije su se razlikovale u prediktorima lošijeg preživljavanja. Severnoamerička studija je, slično studijama sa patoanatomski potvrđenom dijagnozom MSA,^{146,149} ukazala da najlošiju prognozu imaju bolesnici sa teškom, simptomatskom autonomnom disfunkcijom (simptomatska OH, neurogena bešika, fekalna inkontinencija).

Nedavno objavljena meta-analiza kojom su obuhvaćena 4282 obolela od MSA sa različitim nivoom dijagnostičke sigurnosti, potvrdila je da teška autonomna disfunkcija, kao i rana pojava kombinacije autonomnih i motornih simptoma u najvećoj meri utiču na lošiji tok bolesti.¹⁴⁴ Uticaj fenotipa na preživljavanje se nije pokazao kao značajan. Rezultati su još uvek kontradiktorni u pogledu uticaja starosti na početku bolesti i pojave stridora, na preživljavanje u MSA.

1.10. Magnetna rezonanca mozga kao biomarker heterogenosti i progresije AP

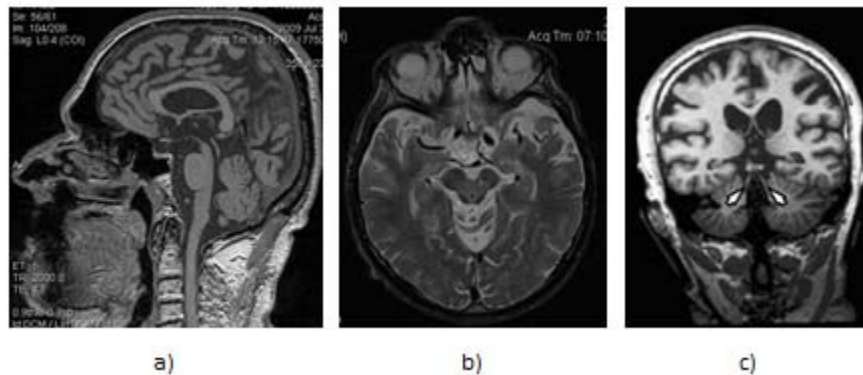
Idealan dijagnostički biomarker bi trebao da omogući postavljanje tačne dijagnoze parkinsonog sindroma, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću, u najranijim fazama bolesti, i da bude nezavisan od različite fenotipske ekspresije pojedinih entiteta iz ove grupe oboljenja. Glavni cilj svih neurovizuelizacionih metoda bi stoga trebao da bude, identifikovanje biomarkera koji direktno oslikava patološki proces koji je u osnovi datog oboljenja i koji bi kao takav, predstavljao zaživotnu, definitivnu potvrdu dijagnoze. Novi biomarker bi takođe trebao, da bude pouzdan u predikciji progresije tog oboljenja, što bi pomoglo u evaluaciji terapijskog odgovora potencijalnih lekova.

Napredak u oblasti neurovizuelizacionih metoda, naročito u sferi magnetne rezonance (MR), doveo je do identifikovanja različitih radioloških znakova, nastalih kao odraz makroskopskih promena u mozgu obolelog od AP. Uprkos njihovoj prihvatljivoj specifičnosti, niska senzitivnost i nedostatak korelacije sa neuropatološkim nalazom, ograničela je njihovo šire prihvatanje. Ovakvi nalazi podstakli su dalje potrage za radiološkim biomarkerima koji bi odražavali mikrostrukturne promene u neuropatološkom supstratu ovih oboljenja, a koje bi se mogle identifikovati i pre nego što makrostrukturne promene postanu uočljive.

Nekonvencionalne metode MR, kroz analize obrazaca atrofije na kortikalnom i supkortikalnom nivou, kao i kroz analize poremećaja difuzije, su se pokazale kao korisne u PSP i MSA.^{150,151} S druge strane, uloga funkcionalne MR u AP je još uvek nedovoljno ispitana. Zbog svega navedenog, čini se da bi protokoli MR sa dodatnim sekvencama i multimodalnim pristupom, trebali da budu imperativ u daljoj potrazi za idealnim radiološkim biomarkerom.

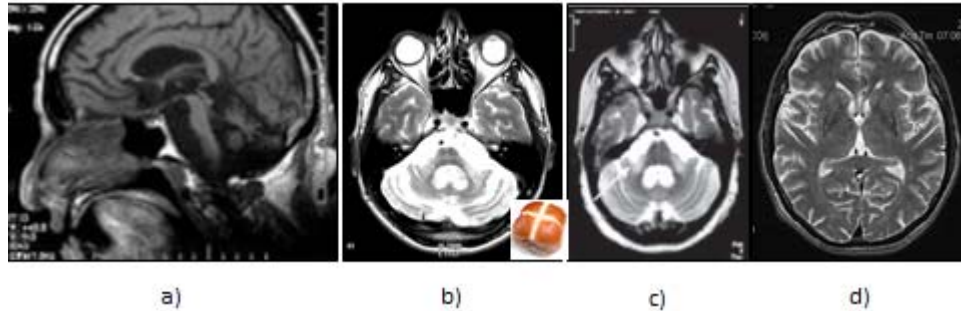
1.10.1. Značaj merenja atrofije struktura moždanog stabla

Atrofija srednjeg mozga je tipičan nalaz koji se sreće u PSP-RS i brojni radiološki parametri ove atrofije su predlagani kao potencijalni biomarkeri. Ovi parametri su se incijalno odnosili na vizuelni pregled atrofije srednjeg mozga, odnosno uočavanje tzv. “znaka siluete pingvina” ili “kolibri znaka” na srednjem sagitalnom preseku na MR, potom “*Mickey Mouse*” znaka na aksijalnim presecima u nivou struktura srednjeg mozga, odnosno znaka koji podseća na cvet “ladoleža” (“*morning glory*”), takođe na aksijalnim presecima, kao i atrofije gornjih cerebelarnih pedunkula (SCP, od engleskih reči *superior cerebellar peduncle*) (Slika 13).



Slika 13. Promene na konvencionalnoj magnetnoj rezonanci kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize. **a)** Atrofija srednjeg mozga uz relativnu očuvanost ponsa na srednjem sagitalnom preseku moždanog stabla na T_1 -sekvenci (“znaka siluete pingvina” ili “kolibri znak”); **b)** na aksijalnom preseku kroz srednji mozak uočavaju se zaobljeni moždani pedunkuli (“*Mickey Mouse* znak”) i konkavitet lateralne ivice tegmentuma srednjeg mozga (“znak ladoleža”); **c)** atrofija gornjih cerebelarnih pedunkula na koronalnom preseku moždanog stabla.

U MSA, promene na nivou olivopontocerebelarnih struktura, se takođe mogu uočiti na konvencionalnoj MR, u vidu “*hot cross bun*” znaka na aksijalnim presecima ili T_2 -hiperintenziteta na nivou MCP (Slika 14 a,b,c).



Slika 14. Promene na konvencionalnoj magnetnoj rezonanci kod obolelih od multiple sistemske atrofije. **a)** Atrofija cerebeluma, zaravnjen i atrofičan pons i proširenje četvrte moždane komore na srednjem sagitalnom preseku moždanog stabla (olivopontocerebelarna atrofija) **b)** „hot cross bun” znak nosi naziv po popularnom engleskom pecivu na slici i predstavlja atrofiju pontocerebelarnih puteva koja se oslikava kao hiperintenzni krst na T_2 sekvenci aksijalnog preseka moždanog stabla; **c)** T_2 -hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkula (MCP znak) koji se uočava na aksijalnim presecima moždanog stabla; **d)** Atrofija i izmenjen signal putamena na T_2 sekvenci, prisustvo hiperintenznog oboda putamena („putaminal rim“), hipointenzitet dorzolateralnog dela putamena.

Međutim, validacijom ovih radioloških znakova na seriji bolesnika sa patološki potvrđenom dijagnozom PSP i MSA, pokazana je njihova niska senzitivnost u detekciji tačne dijagnoze, što ih čini manje korisnim u svakodnevnom kliničkom radu.¹⁵² S druge strane, njihova visoka specifičnost, koja čak prevazilazi specifičnost samih kliničkih dijagnostičkih kriterijuma, svrstava ove znakove u potencijalne podržavajuće kriterijume u kliničko-istraživačkom smislu.

Detaljnija analiza atrofije moždanog stabla obuhvata niz kvantitativnih merenja, kao i izračunavanje indeksa koji kombinuju parametre moždanog stabla. Merenje srednjeg mozga, poput izračunavanja površine srednjeg mozga na srednjem sagitalnom preseku (M površina, od engleske reči „midbrain”) ili prednje-zadnjeg dijametra srednjeg mozga, pokazalo je da su ovi parametri manji u PSP-RS, u odnosu na MSA i PB, iako preklapanja na individualnom nivou mogu da postoje, naročito između PSP-RS i MSA.¹⁵³ Međutim, treba imati u vidu da je atrofija srednjeg mozga udružena samo sa kliničkom ekspresijom PSP i ne predstavlja odraz PSP patologije.¹⁵⁴

Odnos površine ponsa i srednjeg mozga na srednjem sagitalnom preseku (P/M odnos) se pokazao kao koristan u diferencijalnoj dijagnozi PSP-RS prema MSA-P, uzimajući da u MSA-P postoji atrofija ponsa uz poštedu struktura srednjeg mozga, dok u PSP-RS se uočava obrnut obrazac atrofije.¹⁵⁵ Studije se slažu da ovaj parameter ima visoku specifičnost u razlikovanju

PSP-RS od MSA-P i PB, dok senzitivnost varira od visokih do srednjih vrednosti.¹⁵³ SCP su takođe skloni atrofiji u PSP, dok su MCP relativno pošteđeni. MR parkinsonizam indeks (MRPI),¹⁵⁶ koji kombinuje parametre moždanog stabla P/M odnos, sa širinom SCP i MCP, pokazao se kao visoko senzitivna i specifična u razlikovanju PSP-RS od MSA-P i PB (senzitivnost između 80 i 100%).¹⁵³ Sam proces starenja manje utiče na MRPI, nego na P/M odnos,¹⁵⁷ ali MRPI zahteva detaljnija merenja većeg broja struktura moždanog stable, čime je proces standardizacije ovih merenja delimično otežan. U atipičnim prezentacijama PSP, atrofija srednjeg mozga je tipično manje izražena nego u PSP-RS, premda je pokazano da MRPI može biti od koristi i u ranim fazama PSP-P.¹⁵⁸

1.10.2. Značaj merenja kortikalne atrofije

Kortikalne promene u PSP-RS tipično su lokalizovane u frontalnim režnjevima, sa najizraženijom atrofijom u nivou premotornog korteksa, uz širenje patologije na ceo prefrontalni korteks.¹⁵³ Kvantitativne metode koje mere zapreminu frontalnog režnja ili istanjenje korteksa se u velikoj meri razlikuju među studijama. Ipak, većina studija je ukazala da su atrofija celog mozga i frontalna atrofija, najizraženije u PSP-RS, a potom u PB i MSA-P. Frontalna atrofija predstavlja najkorisniji parametar u diferenciranju parkinsonskih sindroma, koji bi mogao biti pridodat merenjima moždanog stabla. Pokazano je da dodavanjem volumena frontalnog režnja, treće komore i celog mozga, parametrima srednjeg mozga i SCP, povećava pouzdanost diferenciranja PSP-RS, u odnosu na PB i MSA.^{159,160}

Međutim, i dalje najveći problem predstavljaju atipične prezentacije PSP. Kod nekih od njih, atrofija frontalnog korteksa može biti i izraženija nego u PSP-RS i to su uglavnom varijante kod kojih postoji „pomeranje“ tau patologije od struktura moždanog stabla, ka kortikalnim strukturama (npr. PSP-CBS, PSP-FTD i sl.).¹³⁶ U PSP-P, kao najčešćem atipičnom fenotipu, izgleda da postoji slična atrofija frontalnog režnja, kao i u PSP-RS.¹⁶¹ Ipak, neophodna su istraživanja koja bi pokazala da li određeni parametri kortikalne atrofije mogu biti od pomoći u diferenciranju atipičnih fenotipa PSP, pre svega prema FTD, čija je primarna odlika frontalna atrofija.

1.10.3. Značaj merenja atrofije ostalih supkortikalnih struktura

Značaj atrofije supkortikalnih struktura, dominantno *nc.caudatus*-a, putamena, GP, STJ i talamusa, ispitivan je i apostrofirano u brojnim studijama sa AP, bilo kroz vizuelni pregled ovih struktura ili kroz volumetrijska merenja.^{153,162}

Atrofija i izmenjen signal putamena na T₂ sekvenci, prisustvo hiperintenznog oboda putamena (engleski izraz „*putaminal rim*“) (Slika 14-d), hipointenzitet dorzolateralnog dela putamena, opisani su kod obolelih od MSA. Dok se atrofija putamena pokazala kao korisna u razlikovanju MSA od PB, pokazano je da se izmene intenziteta signala u nivou putamena na T₂ sekvenci (1,5 T), mogu javiti i u PB.¹⁶² Štaviše, na MR od 3T, hiperintenzitet oboda putamena se pokazao kao nespecifičan, odnosno normalan nalaz.¹⁶³

Vizuelni pregled atrofije putamena i GP se pokazao kao nedovoljan za diferencijalnu dijagnozu PSP-RS, MSA-P i PB.¹⁵² Rezultati volumetrijskih merenja ukazuju da je volumen putamena, talamusa i GP manji u PSP-RS, u odnosu na PB, dok je volumen talamusa manji i odnosu na MSA-P.^{150,164}

Abnormalnosti intenziteta signala na MR, koje reflektuju prisustvo depozita gvožđa u putamenu, GP i talamusu, vezivane su za PSP-RS, ali sa nedovoljno dokaza za značaj ovog nalaza u diferenciranju u odnosu na PB i MSA.¹⁵³

1.10.4. Značaj nekonvencionalnih metoda MR u utvrđivanju obrazaca atrofije specifičnih za pojedine AP

Brojne studije ukazuju da ispitivanje nekoliko regiona istovremeno, odnosno ispitivanje obrazaca atrofije koji kombinuju određene regione, može poboljšati senzitivnost i specifičnost radioloških biomarkera u AP. Ove studije su većim delom bazirane ili na razvoju optimalnih predikcionih modela, ili na automatizovanim tehnikama koje za cilj imaju identifikovanje zasebnih obrazaca atrofije. Pa tako, u nekoliko studija, kombinovanjem različitih regiona, npr. srednjeg mozga, bazalnih ganglija, cerebeluma ili talamusa, dobijaju se obrasci atrofije koji obezbeđuju visoku pouzdanost u diferenciranju PSP-RS, u odnosu na PB i MSA-P.¹⁵³ Scherfler i saradnici su ustanovili model atrofije, koji kombinuje parametre srednjeg mozga, putamena,

sive mase cerebeluma, na osnovu kojeg je moguće razlikovati PSP-RS prema MSA i PB, sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću 100%, i to u ranim fazama bolesti.¹⁶⁵ Izgleda da u većini ispitivanja, obrasci atrofije bele mase, imaju veću dijagnostičku vrednost u odnosu na obrasce atrofije sive mase u AP.^{153,161}

Generalno govoreći, ispitivanje obrazaca atrofije, u odnosu na analize ciljanih specifičnih struktura, odnosno regiona od interesa, se pokazalo kao korisniji pristup u diferencijalnoj dijagnozi AP. Ipak, standardizacija ovih metoda i njihova validacije na većem broju ispitanika, još uvek nedostaje.

1.10.5. Značaj merenja oštećenja puteva bele mase nekonvencionalnim metodama MR

Difuziona tenzorska MR (od engleskih reči „*diffusion tensor*“, skraćeno DT MR), kojim je moguće mapirati oštećene puteve bele mase i tako imati indirektan uvid u njena mikrostrukturna oštećenja, potencijalno predstavlja korisno dijagnostičko sredstvo u diferencijalnoj dijagnozi AP. Degeneracija puteva bele mase se u PSP-RS dominantno vezuje za SCP, cerebelum, telo korpusa kalozuma, cingulum, delove talamusa i gornjeg longitudinalnog fascikulusa.¹⁵³ U MSA izmena DT MR parametara, najuočljivija je na nivou putamena, kortikospinalnog trakta i MCP.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ Većina zahvaćenih puteva pokazuje najveći stepen degeneracije u PSP-RS, u poređenju sa PB i MSA-P.¹⁵³ Međutim, podaci o dijagnostičkoj vrednosti ovih rezultata su oskudni, premda su korpus kalozum i SCP pokazali visoku senzitivnost i specifičnost u diferenciranju PSP-RS prema PB.^{168,169} Studije o značaju ove metode u atipičnim varijantama PSP, još uvek nedostaju.

1.10.6. Longitudinalne studije MR u AP

U eri razvoja potencijalnih terapijskih strategija u AP, pred nama je sve veći imperativ definisanja parametara za praćenje efekata leka, među kojim MR zauzima značajno mesto. U ovom kontekstu, neophodan nam je što veći broj studija koje prate promenu atrofije mozga različitim metodama MR, kako bismo za početak identifikovali strukture mozga koje su najpodložnije progresiji, a potom i „izmerili“ stepen progresije atrofije koja odgovara prirodnom toku bolesti.

Svega nekoliko longitudinalnih volumetrijskih MR studija je do sada sprovedeno u PSP i sve su bile fokusirane isključivo na PSP-RS. Signifikantna progresija atrofije srednjeg mozga, ponsa i bazalnih ganglija uočava se pri analizi regiona od interesa (ROI),^{170,171} kao i pri morfometrijskoj analizi celog mozga zasnovanoj na vokselima.¹⁷² Uz to, longitudinalna atrofija u PSP-RS, uočava se i u frontalnim i temporalnim regionima, kao i u gornjim delovima parijetalnog režnja.^{172,173} Pad zapremine frontalnog režnja i površine srednjeg mozga korelira sa kliničkom progresijom bolesti u PSP-RS.^{172,173} Kada je u pitanju progresija oštećenja bele mase, nedavna volumetrijska studija na obolelima od PSP-RS, pokazuje da je ona najuočljivija na nivou srednjeg mozga i cerbelarnih pedunkula.¹⁷² Zhang i saradnici su potvrdili ovakav nalaz kroz DT MR analizu, koja je pokazala progresiju mikrostrukturnih oštećenja u SCP, koja su korelisala sa pogoršanjem okulomotornih simptoma.¹⁷⁴

I kod obolelih od MSA sprovedeno je svega nekoliko longitudinalnih MR studija, koje su pokazale da je progresija promena, merena različitim MR metodama, bila nauočljivija u strukturama putamena, *nc.caudatus*-a, talamusa, ponsa, MCP, kao i na nivou bele mase frontalnog režnja.^{139,170,171,175-178} Nedavna longitudinalna MR studija koja je ispitivala razlike u progresiji supkortikalne atrofije, kao i razlike u depozitima gvožđa koji nastaju kao posledica neurodegeneracije, otkriva drugačiji stepen progresije između MSA-P i MSA-C.¹⁷⁶ Neurodegeneracija praćena taloženjem gvožđa u putamenu, se pokazala kao više specifična za MSA-P fenotip.¹⁷⁶

Ceo postupak identifikovanja parametara napredovanja atrofije mozga u AP, kao potencijalnih biomarkera progresije bolesti, otežan je malim brojem i heterogenošću dosadašnjih studija. Izgleda da je multimodalna MR, sa kombinovanjem što većeg broja parametara, neophodna tačka polaska za dalja istraživanja.

1.11. Koncept kvaliteta života u atipičnim parkinsonizmima

Veliki broj istraživanja hroničnih oboljenja, ukazuje da procena zdravstvenog stanja bolesnika, zasnovana samo na fizikalnom nalazu, gotovo uvek potcenjuje teškoće koje bolesnici imaju u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti. Odavno je postalo jasno, da se u

sagledavanju kompletnog psihofizičkog stanja bolesnika, osim objektivnog fizikalnog nalaza, neosporno mora uzeti u obzir i lični doživljaj simptoma od strane samih bolesnika. Stoga, kod svih bolesnika sa hroničnim oboljenjima, poput PSP i MSA, ispitivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL-od engleskih reči „*health related quality of life*“) ima veliki značaj, jer omogućava da se njihovo lečenje i praćenje adekvatno usmeri. Na ovaj način se definišu faktori koji imaju najveći uticaj na svakodnevni život pacijenta što vodi njihovom boljem zbrinjavanju, kao i boljoj organizaciji zdravstvenog sistema u skladu sa njihovim potrebama. Ne manje važno, dosadašnje studije u AP, su ukazale da bi skale za procenu HRQoL,trebale da budu obavezan deo protokola za klinička ispitivanja lekova, kojim se dodatno procenjuje efikasnost terapije.

Širok spektar simptoma koji se sreće u AP, uključujući kardinalne motorne simptome, nemotorne simptome poput seksualne i autonomne disfunkcije, kognitivnog oštećenja, psihijatrijskih smetnji, itd., zasigurno remeti kvalitet života obolelog. Svi ovi simptomi dovode do visokog stepena funkcionalne onesposobljenosti i bolesnici sa AP neminovno postaju zavisni od tuđe pomoći, što dodatno umanjuje njihov osećaj autonomije, uz narušenost predstave o samom sebi i strahom od socijalnih stigmi i socijalne izolacije. Uz to, kraće preživljavanje ovih bolesnika i izostanak odgovora na terapiju, dodatno utiče na subjektivnu procenu njihovog HrQoL.

Do sada je sproveden manji broj studija koji se bavio problemom HRQoL kod obolelih od PSP i MSA.¹⁷⁹⁻¹⁸⁵ Međutim, nezavisno od skala koje su korišćene u ovim ispitivanjima i njihove metodološke heterogenosti, većina studija je pokazala veliki stepen oštećenja različitih domena kvaliteta života u AP, značajno veći od onog koji se sreće u PB. Među determinantama lošijeg HRQoL u dosadašnjim studijama sa obolelima od PSP, izdvajale su se težina bolesti, depresija i demencija. U MSA, motorne i autonomne smetnje prednjače kao glavni prediktori lošijeg kvaliteta života, dok su za psihijatrijske smetnje podaci nekonzistentni.

2. CILJEVI RADA

Ciljevi istraživanja obuhvatili su sledeće celine:

1. Ispitivanje heterogenosti kliničkog ispoljavanja i napredovanja različitih formi AP

Ispitivanje razlika u prirodnom toku bolesti kod bolesnika sa PSP-RS, PSP-P i MSA-P, kroz analizu brzine dostizanja unapred definisanih miljokaza progresije bolesti i analizu preživljavanja.

2. Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP

Ispitivanje potencijalnih razlika u obrascima hipobradikinezije kod obolelih od PSP-RS, MSA-P i PB, korišćenjem multisenzornog sistema za objektivnu analizu motornog obrasca metodom „*finger tapping*“-a.

3. Ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja

Ispitivanje spektra psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja u PSP, kao i dinamike njihovih promena, uz utvrđivanje odnosa ovih poremećaja prema motornim i kognitivnim simptomima.

4. Ispitivanje specifičnosti obrazaca napredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance

Ispitivanje razlika u napredovanju moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja ovih bolesnika, analizom parametara kortikalnog istanjenja, volumetrijskim ispitivanjem srednjeg mozga i DT MR metodom.

5. Ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u PSP i MSA-P

Identifikovanje demografskih i kliničkih parametara koji imaju najveći uticaj na lošiji HRQoL obolelih od PSP i MSA-P, uz ispitivanje dinamike promena HRQoL tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici i dizajn studije

3.1.1. Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i dizajn studije

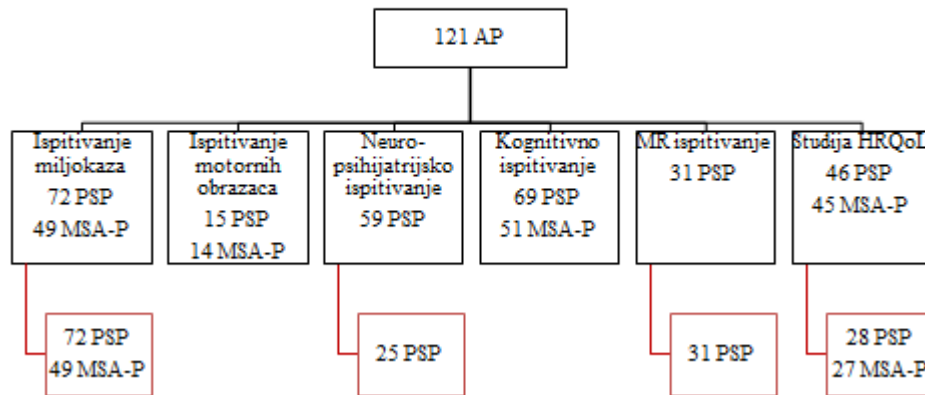
U studiju je uključen 121 bolesnik sa dijagnozom AP, koji su lečeni na Klinici za Neurologiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od januara 2000. do decembra 2016. godine, a koji su na poslednjoj neurološkoj kontroli ispunjavali važeće NINDS-SPSP kriterijume za dijagnozu moguće ili verovatne PSP,³³ odnosno važeće dijagnostičke kriterijume za dijagnozu moguće ili verovatne MSA-P.⁷⁸ Dijagnoza je postavljena od strane dva nezavisna neurologa, sa dugim kliničkim iskustvom u oblasti neurodegenerativnih bolesti, koji nisu imali uvid u rezultate drugih ispitivanja obuhvaćenih ovom studijom. Na osnovu prezentujućih simptoma i znakova u prve dve godine bolesti, bolesnici su prema kriterijumima Williamsa i saradnika,⁷⁹ retrospektivno klasifikovani u dva osnovna fenotipa bolesti. Bolesnici kod kojih su padovi, kognitivno oštećenje, supranuklearna paraliza pogleda, prisustvo sakada i posturalna nestabilnost bili dominantni simptomi u prve dve godine bolesti, klasifikovani su kao PSP-RS. Oni bolesnici koji su u istom periodu ispunjavali 2 od 3 sledeća kriterijuma: bradikinezija ili tremor kao vodeći simptom bolesti, pozitivan odgovor na levodopu, asimetričan početak bolesti, ekstraaksijalna distonija, su klasifikovani kao PSP-P.

Opšti kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju bili su sledeći: a) dostupna medicinska dokumentacija najmanje dve godine od početka bolesti; b) isključivanje dijagnoza drugih najčešćih formi neurodegenerativnih parkinsonizama, odnosno dijagnoze PB, MSA-C, KBS i sindroma „čiste akinezije sa motornim blokovima“ prema važećim kriterijuma za ove bolesti;^{78,80,186,187} c) bez podataka o ranijem ili aktuelnom neurološkom, psihijatrijskom, sistemskom ili malignom oboljenju, kao i bilo kom većem medicinskom problemu; d) bez podataka o zloupotrebi lekova i/ili psihoaktivnih supstanci; e) potpisan informisani pristanak za učešće u studiji od strane ispitanika ili staraoca.

Istraživanje je podeljeno u više celina i jednim delom je imalo karakteristike studije preseka, dok je drugim delom predstavljalo prospektivnu kohortnu studiju (studija praćenja).

Broj ispitanika sa AP koji je učestvovao u pojedinim segmentima našeg istraživanja, detaljno je prikazan na Slici 15.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.



Slika 15. Broj ispitanika sa atipičnim parkinsonizmom koji je učestvovao u pojedinim segmentima istraživanja. Crni kvadrati predstavljaju studiju preseka. Crveni kvadrati označavaju studiju praćenja. Skraćenice: AP=atipični parkinsonizam; PSP=progresivna supranuklearna paraliza; MSA-P=multipla sistemska atrofija parkinsonog tipa; MR=magnetna rezonanca; HRQoL= kvaliteta života povezan sa zdravljem.

3.1.2. Kontrolna grupa ispitanika sa dijagnozom PB

Kontrolna grupa ispitanika sa dijagnozom PB korišćena je u dva segmenta našeg ispitivanja. Nakon potpisanog informisanog pristanka, u studiji ispitivanja i kvantifikovanja specifičnih motornih obrazaca u AP, uključeno je 13 bolesnika sa ovom dijagnozom, usklađenih prema polu, starosti i trajanju bolesti, dok je u studiji ispitivanja HRQoL u MSA-P, kontrolna grupa obolelih od PB brojala 150 bolesnika.

Dijagnoza PB postavljena je prema važećim dijagnostičkim kriterijumima.¹⁸⁶

3.1.3. Kontrolna grupa zdravih dobrovoljaca

Grupa zdravih kontrola (ZK) je takođe korišćena samo u dva segmenta našeg istraživanja: u studiji ispitivanja i kvantifikovanja specifičnih motornih obrazaca u AP uključeno

je 14 ZK, dok je u delu našeg istraživanja koje se odnosilo na ispitivanje specifičnosti obrazaca napredovanja moždane atrofije, nekonvencionalnim metodama MR, regrutovano 36 ZK. Svi ispitanici bili su upoznati sa detaljima naših istraživanja i imale su potpisan informisani pristanka za učešće u studijama.

ZK bile su uparene prema polu i starosti sa grupama ispitanika, bez podataka o postojanju neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, kao ni većih medicinskih problema.

3.2. Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika

U cilju što detaljnijeg prikupljanja podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa AP, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisan upitnik (Prilog 3a), koji je popunjavan na osnovu razgovora sa ispitanikom i članovima njegove uže porodice ili negovateljem. Posebna pažnja posvećena je sledećim simptomima i znacima: padovi, usporenost, tremor, asimetričan početak bolesti, rigiditet, hod, posturalna nestabilnost, ekstraaksijalna distonija, prisustvo posturalnih deformiteta, očni simptomi, govor, gutanje, disanje, mokrenje, defekacija, erektilna disfunkcija, ortostatizam, kognitivno oštećenje, piramidni znaci, izmene ponašanja i promene raspoloženja, halucinacije, poremećaji spavanja, odgovor na terapiju levodopom, diskinezije izazvane levodopom.

3.3. Procena težine motornih simptoma i stadijuma bolesti

Kod svih bolesnika težina bolesti je procenjivana na osnovu Unifikovane skale za procenu Parkinsonove bolesti (UPDRS-*Unified Parkinson's Disease Rating scale*).¹⁸⁸ UPDRS skala se sastoji iz četiri podskale: (1) prva (UPDRS I) procenjuje kognitivni status, raspoloženje i ponašanje bolesnika i popunjava je ispitivač na osnovu podataka koje dobija u razgovoru sa bolesnikom; (2) druga (UPDRS II) se odnosi na uticaj simptoma parkinsonizma na svakodnevne aktivnosti prema proceni samog bolesnika; (3) treća (UPDRS III) odražava stepen izraženosti motornih simptoma parkinsonizma na osnovu objektivnog neurološkog pregleda; i (4) četvrta (UPDRS IV) procenjuje stepen komplikacija antiparkinsonske terapije, odnosno diskinezija i

fluktuacija motornog odgovora. Ukupni skor na UPDRS skali se kreće od 0 do 108, pri čemu viši skorovi odgovaraju izraženijim simptomima, odnosno težoj kliničkoj slici bolesti.

Stepen onesposobljenost bolesnika je dodatno procenjivan i skalama specifičnim za ispitivane grupe AP: Skalom za procenu PSP (PSPRS-*Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*),¹⁸⁹ kao i Unifikovanom skalom za procenu MSA (UMSARS-*Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*).¹⁹⁰

PSPRS se sastoji od 28 pitanja grupisanih u sledećih 6 supskala: istorija bolesti (7 pitanja; maksimalan skor 24), kognicija (4 pitanja; maksimalan skor 16), bulbarni simptomi (2 pitanja; maksimalan skor 8), okularni simptomi (4 pitanja; maksimalan skor 16), motorni simptomi-ekstremitet (6 pitanja; maksimalan skor 16) i hod (5 pitanja; maksimalan skor 20). Ukupni skor na PSPRS se kreće od 0 do 100, pri čemu viši skor odražava težu kliničku sliku bolesti.

UMSARS skala je 2004. godine razvijena i validirana specifično za MSA i sastoji se iz 4 dela: 1) prvi deo skale (UMSARS I) odnosi se na funkcionalno stanje bolesnika u poslednje dve nedelje, tj. na aktivnosti svakodnevnog života koje odražavaju motornu i autonomnu difunkciju kod ovih bolesnika; 2) Drugi deo skale (UMSARS II) odražava stepen izraženosti aksijalnih i ekstraaksijalnih motornih simptoma, na osnovu objektivnog neurološkog pregleda; 3) treći deo skale (UMSARS III) se odnosi na autonomne simptome i bazira se na objektivnom merenju arterijskog pritiska prema definisanom protokolu za merenje ortostatske hipotenzije, kao i beleženju subjektivnih i objektivnih simptoma ortostaze; i 4) četvrti deo (UMSARS IV) se odnosi na gradiranje opšte onesposobljenosti pacijenta na skali od 1 do 5, gde 1 predstavlja minimalnu onesposobljenost bolesnika koja ne zahteva tuđu pomoć, dok 5 podrazumeva stadijum bolesti u kojoj je bolesnik vezan za postelju i u potpunosti ovisan od tuđe pomoći. Ukupan skor na UMSARS, dobijen sabiranjem skorova na UMSARS I i UMSARS II, može se kretati u opsegu od 0 do 104, gde viši skor odražava težu kliničku sliku.

Stadijum bolesti u svim grupama ispitanika je određivan na osnovu skale Hoehnove i Yahra (H&Y skala).¹⁹¹ Skala ima 5 stadijuma označenih arapskim brojevima od 1 do 5, pri čemu prvi stadijum označava unilateralnu bolest bez aksijalne zahvaćenosti, dok peti stadijum podrazumeva vezanost bolesnika za invalidska kolica ili za postelju.

3.4. Ispitivanje autonomnih simptoma kod obolelih od MSA-P

Za ispitivanje prisustva i učestalosti autonomnih simptoma kod obolelih od MSA-P, korišćen je upitnik za ispitivanje autonomnih simptoma u PB (SCOPA-AUT),¹⁹² koji pokriva 25 pitanja grupisanih u 6 autonomnih domena (gastrointestinalni (7), urinarni (6), kardiovaskularni (3), termoregulacija (4), pupilomotorni (1), seksualni (2 pitanja za muškarce i 2 pitanja za žene)). Skalu popunjava sam bolesnik, uz rangiranje učestalosti javljanja pojedinih autonomnih simptoma od 0 (nikada) do 3 (često). Maksimalan skor na ovom upitniku iznosi 69 (veći skor odražava prisustvo veće autonomne disfunkcije).

3.5. Ispitivanje kognitivnog statusa bolesnika

3.5.1. Skrining skale (MMSE i FAB)

Za kognitivni skrining svih ispitanika, primenjivani su sledeći testovi: Mini-Mental test (*Mini Mental State Examination*, MMSE)¹⁹³ i test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije (*Frontal Assessment Battery at bedside*, FAB).¹⁹⁴

MMSE je prvobitno osmišljen kao test za procenu težine demencije, ali se kao jednostavan i kratak test, koristi veoma često i u drugim oboljenjima u neurologiji i psihijatriji, za brzu orijentaciju o kognitivnom statusu bolesnika.

FAB predstavlja kratak test koji se često primenjuje kao sredstvo za skrining frontalne disfunkcije. Sastoji se od 6 pitanja: sličnosti (konceptualizacija), fonemska fluentnost (mentalna fleksibilnost), motorna serija (programiranje), konfliktne instrukcije (reagovanje na ometanje) „kreni-stani” (inhibitorna kontrola), reflex hvatanja (nezavisnost od uticaja okoline).

3.5.2. Skale za globalnu procenu kognitivnog statusa

U globalnoj proceni kognitivnog statusa bolesnika, korišćena su dva testa: revidirana verzija Adenbrooks-ovog testa (*Addenbrooke's Cognitive Examination*, ACE-R)¹⁹⁵ i Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa (*Mattis Dementia rating scale*, DRS).¹⁹⁶

ACE-R je validan skrining test za globalnu procenu kognitivnog statusa, senzitivan i na ranu kognitivnu disfunkciju. Ovim testom ispituju se sledeći domeni: pažnja, pamćenje, fluentnost, jezik i vizuospacijalne sposobnosti.

DRS skala je originalno osmišljena za prospektivne studije u demencijama i ispituje širok spektar kognitivnih sposobnosti, putem određenog broja manje zahtevnih pitanja. Pitanja su grupisana u 5 domena: pažnja, inicijacija, konstrukcija, konceptualizacija, pamćenje. Primena DRS skale se naročito savetuje u istraživanjima koja zahtevaju longitudinalno praćenje, kao i poređenje bolesnika sa različitim dijagnozama.

3.5.3. Ispitivanje verbalnog pamćenja

Za ispitivanje verbalnog pamćenja korišćen je Reyov test verbalnog učenja (RAVLT) (Rey 1964). RAVLT je u našem istraživanju korišćen za ispitivanje neposrednog upamćivanja određivanjem ukupnog skora svih pet ponavljanja liste reči, kao i za ispitivanje rekognicije.

3.6. Psihijatrijsko ispitivanje bolesnika

3.6.1. Procena anksioznosti

Prisustvo anksioznosti kod svih bolesnika ispitivano je upotrebom Hamiltonove skale za procenu anksioznosti (HAMA).¹⁹⁷ Skalu popunjava ispitivač (utrenirani lekar) na osnovu intervjua sa bolesnikom prema 14 predviđenih simptoma koji se skoruju od 0 (nije prisutno) do 4 (izraženo prisutno). Ukupan skor se kreće od 0 do 56, pri čemu su bolesnici okarakterisani kao anksiozni u slučaju skora ≥ 13 .¹⁹⁸

3.6.2. Procena depresivnosti

Prisustvo depresivnosti ispitivano je pomoću Hamiltonove skale za procenu depresije sa 21 pitanjem (HAMD) i Bekove skale za depresiju (Revised Beck Depression Inventory- BDI-II).^{199,200} HAMD testiranje, u vidu strukturisanog intervjua, sprovedeno je od strane obučenog lekara. Skor na HAMD skali veći od 17 smatran je pokazateljem postojanja depresivnosti. BDI-II je psihometrijski test koji takođe ispituje postojanje depresivnosti, ali ne zahteva intervjuisanje,

već ispitanik sam bira jedan od ponuđenih odgovora za svako od navedenih pitanja. Skor na BDI-II veći od 13 smatran je pokazateljem depresivnosti.

3.6.3. Procena apatije

Procena apatije obavljena je upotrebom Modifikovane skale za procenu apatije (AS, od engleskih reči *Apathy Scale*) sa 14 pitanja.²⁰¹ Prema preporukama bolesnici su klasifikovani kao apatični ukoliko je skor bio ≥ 14 .

3.6.4. Neuropsihijatrijski upitnik

Za detaljniju procenu prisustva psihijatrijskih simptoma u našim grupama ispitanika, korišćen je Neuropsihijatrijski upitnik (NPI- Neuropsychiatric Inventory).²⁰² NPI je prvobitno bio definisan i razvijen za primenu kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću i drugim oblicima demencije, ali uz pokazanu korist u proceni bihevioralnih poremećaja i u drugim stanjima i bolestima. Podrazumeva skorovanje učestalosti, intenziteta i stresa negovatelja kroz deset bihevioralnih i dva neurovegetativna domena: sumanute ideje, halucinacije, agitiranost, depresija, anksioznost, euforija, apatija, dezinhibovanost, iritabilnost, poremećaj motorne aktivnosti + poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita. Svaki domen se skoruje od 0-12 i sa ukupnim skorom u rasponu od 0-120. Skorovanje je zasnovano na intervjuu sa negovateljem i njegovoj proceni prisustva navedenih simptoma kod obolelog.

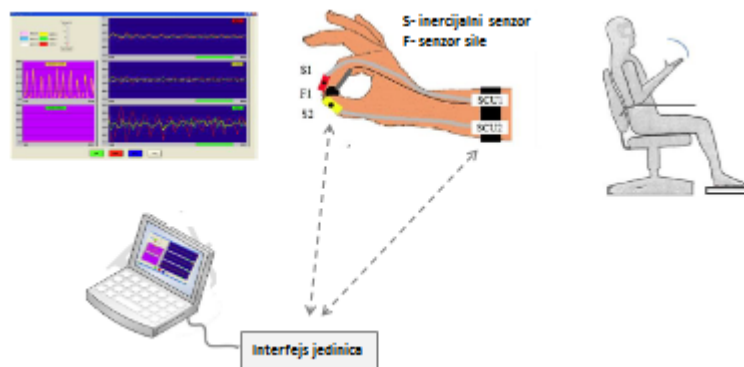
3.7. Definisane miljokaza progresije bolesti u atipičnim parkinsonizmima

Prilikom odabira miljokaza koji odražavaju progresiju bolesti, vodili smo se prethodno definisanim kriterijumima O'Sullivan-a i saradnika.¹⁴⁶ Odabir i definisanje miljokaza zasnovani su na pretpostavci da određeni simptomi i znaci bolesti u značajnoj meri odražavaju funkcionalnu onesposobljenost obolelih, utiču na njihov kvalitet života i zahtevaju dodatnu medicinsku pažnju. Uzimajući sve navedeno u obzir, definisano je šest miljokaza progresije bolesti na sledeći način:

- Učestali padovi
 - padovi koji se javljaju češće od dva puta mesečno;
 - skor 2, 3 ili 4 na pitanju broj 5 koje se odnosi na padove na PSPRS; ili
 - skor 2, 3 ili 4 na pitanju broj 8 koje se odnosi na padove na UMSARS.
- Teška disfagija
 - Kašasta ishrana ili hranjenje na nazogastričnu sondu;
 - skor 3 ili 4 na pitanju broj 7 koje se odnosi na problem sa gutanjem na UPDRS;
 - skor 2, 3 ili 4 na pitanju 3 koje se odnosi na problem sa gutanjem na PSPRS; ili
 - skor 3 ili 4 na pitanju 2 koje se odnosi na problem sa gutanjem na UMSARS.
- Vežanost za invalidska kolica
 - Stadijum 5 na H&Y skali;
- Urinarna kateterizacija
 - Potreba za povremenom ili stalnom urinarnom kateterizacijom ili neophodnost nošenja pelena veći deo vremena
 - Skor 3 ili 4 na pitanju 6 koje se odnosi na smetnje sa kontrolom sfinktera na PSPRS; ili
 - Skor 3 ili 4 na pitanju 10 koje se odnosi na smetnje sa kontrolom sfinktera na UMSARS;
- Težak poremećaj govora
 - Značajan stepen oštećenje govora, koji je narazumljiv veći deo vremena; ili
 - Skor 3 ili 4 na pitanju 18 koje se odnosi na govorne smetnje na UPDRS skali; ili
 - Skor 3 ili 4 na pitanju 12 koje se odnosi na govorne smetnje na PSPRS.
- Značajno kognitivno oštećenje
 - Kognitivno oštećenje koje utiče na aktivnosti svakodnevnog života, u skladu sa DSM IV kriterijumima)[DSM-IV (1995) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association, Washington].

3.8. Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih obrazaca hipobradikinezije: multisenzorni sistem za objektivnu analizu motornog obrasca metodom „finger tapping“-a

U ovom delu našeg ispitivanja korišćen je novi sistem koji sadrži inercijalne senzore i senzore sile, kao i odgovarajući programski paket za kvantitativnu procenu dijagnostičkog motornog testa, koji podrazumeva međusobno tapkanje palca o kažiprst, tzv „finger tapping“ (FT) (Slika 16).²⁰³ Multiinercijalni senzori se postavljaju na vrhove prstiju i koriste se za kvantifikovanje pokreta prstiju. Senzor sile postavlja se na jagodicu jednog prsta i meri silu primenjenu u toku FT. Pomoću ovog sistema mogu se posmatrati brojni parametri, poput broja i trajanja svakog pokreta, ritma i promene ritma, brzine otvaranja i zatvaranja prstiju, primenjene sile, promene ugla između prstiju. Na osnovu ovih parametara se može vršiti detaljna objektivna analiza motornog obrasca kod svakog ispitanika. Tokom sprovođenja testa, ispitanik sedi mirno, u sedećem položaju, sa desnom rukom ispruženom ispred sebe. Potom se od njega zahteva da prati instrukcije prema kojima je potrebno što brže i sa što većom amplitudom, ponavljati poteze FT tokom 15 sekundi. Početak i kraj testa su praćeni odgovarajućim zvučnim signalom. Testiranje se ponavlja 3 puta, sa pauzama između testiranja u trajanju od 1 minut. Svaki od tri pokušaja FT se započinje iz „nultog položaja“, u kome su palce i kažiprst spojeni.



Slika 16. Šematski prikaz multisenzornog sistema za objektivnu analizu motornog obrasca, metodom „finger tapping“-a. Prikazan je položaj inercijalnih senzora i senzora sile, kao i početni položaj bolesnika tokom sprovođenja testa.

Kinematski parametri koji su uzeti u obzir u ovom ispitivanju, obuhvatali su amplitudu, trajanje i brzinu pokreta. Svi navedeni parametri su se odnosili na jedan ciklus FT, koji je definisan kao momenat od prvog do sledećeg odvajanja palca i kažiprsta.

Amlituda FT definisana je kao ugao između dugih osa palca i kažiprsta i meri se u stepenima ($^{\circ}$). Srednja brzina FT predstavlja srednju vrednost stepena promene otklona prstiju, bez obzira da li se radi o zatvaranju ili otvaranju prstiju. Brzina otvaranja i zatvaranja ($^{\circ}/s$) predstavlja vršnu brzinu zatvaranja i otvaranja unutar jednog ciklusa.

Koeficijent varijacije (CV) amplitude i brzine pokreta tokom FT pokušaja, je takođe zaračunat. Visoke vrednosti CV, ukazivale su na iregularnost kinematskih parametara.

Progresivne promene amplitude, trajanja i brzine pokreta tokom 15 sekundi FT, prezentovane su kao nagib krive linearne regresije. Nagib promene amplitude korišćen je u proceni progresivne hipokineze, odnosno dekrementa. Nagib promene brzine pokreta, koji obuhvata i amplitude i trajanje pokreta, korišćen je za procenu progresivnog usporavanja pokreta.

3.9. Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance

3.9.1. Specifični kriterijumi selekcije bolesnika

Od 35 inicijalno regrutovanih bolesnika sa dijagnozom verovatne ili moguće PSP, jedan bolesnik je odustao od snimanja zbog uznemirenosti i klaustrofobije, dok su 3 bolesnika isključena iz dalje analize zbog prisustva artefakata i tehničke neispravnosti učinjenih snimaka. Konačnu eksperimentalnu grupu činio je 31 bolesnik, od kojih je njih 21 ispunjavalo kriterijume za PSP-RS, dok je kod preostalih 10 postavljena dijagnoza PSP-P. Kod svih bolesnika je posle jednoipogodišnjeg perioda praćenja ponovo učinjeno snimanje MR, kao i detaljna evaluacija kliničkim i neuropsihološkim skalama, definisanih na inicijalnom pregledu.

Kontrolna grupa bila je sastavljena od 36 ZK, uparenih po polu i starosti sa bolesnicima.

3.9.2. Morfološki pregled mozga pomoću MR

3.9.2.1. Tehnički parametri MR i protokoli snimanja

Kod svih bolesnika i zdravih kontrola MR pregled je obavljen na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije, na aparatu jačine 1,5 T (*Philips Medical System, Achieva*). Primenjene su sledeće sekvence MR:

- Dual-eho turbo (DE) spin-eho sa sledećim parametrima: vreme repeticije (TR) 2650 ms, vreme eha (TE) 28/113 ms, dužina eho voza 5, broj aksijalnih preseka 50, debljina 2,5 mm, bez međuprostora, veličina matrice 256×256, polje snimanja (FOV) 250×250 mm².
- Trodimenzionalni T1-opterećeni magnetizacijom-pripremljen eho gradijent brze akvizicije TFE (*transient field echo*): pravac frekvencije, inferiorno–superiorni; TR=2000 ms; TE=4,72 ms; *flip angle*, 12°; veličina matrice, 256×224×208 [inferiorno–superiorno, anteriorno–posteriorno, levo–desno], FOV, 236×236×236 mm³.
- Pulsni gradijent SE pojedinačni udar eho-planarna sekvenca (TR=8100 ms; TE=95 ms; *flip angle*, 90°; veličina matrice, 128×128; FOV, 240×240 mm²; 50 aksijalnih preseka; debljina 2,5 mm, bez međuprostora), sa difuziono kodiranim gradijentima preimenjenim u 12 nekolinearnih pravaca, koji je izabran kao podrazumevan u skeneru (b factor, 1000 s/mm²; "unweighted" [b0] slika i 8 prosečnih). Maksimalna amplituda difuzionog gradijenta je bila 33 mT/m, a za prijem signala je korišćen kalem za glavu sa multiplim kanalima.

3.9.2.2. Analiza snimaka dobijenih MR

MR analizu obavio je iskusni istraživač koji nije imao podatke o tome da li ispitanik pripada kontrolnoj ili eksperimentalnoj grupi, niti kakve su njegove kliničke i kognitivne karakteristike. Ovaj deo analize obavljen je u Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija.

Hiperintenziteti u beloј masi (HBM), ukoliko su postojali, bili su identifikovani na DE skenovima. Opterećenje lezijama bele mase je izmereno koristeći Jim softverski paket (Version 5.0, Xinapse Systems, Northants, UK; <http://www.xinapse.com>).

3.9.2.2.1. Specifične metode analize snimaka MR

3.9.2.2.1.1. Merenje debljine korteksa

Rekonstrukcija korteksa i procena debljine korteksa obavljena je na 3D T1 – opterećenim snimcima koristeći FreeSurfer softver za analizu, verzija 5,3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).²⁰⁴ Posle registracije u Talairach prostoru i normalizacije intenziteta, proces uključuje automatsko “skidanje” lobanje koja uklanja ekstracerebralne strukture, cerebelum i moždano stablo, koristeći hibridni metod kombinovanja “watershed” algoritama i deformabilnih modela površine. Snimci su zatim pažljivo provereni za prisustvo grešaka pri skidanju lobanje i segmentirani na sivu masu, belu masu i cerebrospinalnu tečnost. Potom, cerebralne hemisfere su razdvojene i supkortikalne strukture su odvojene od kortikalnih komponenti. Granica sive i bele mase je podeljena i površina deformisana prateći gradijente intenziteta, kako bi se optimalno postavile granice bela masa/siva masa i siva masa/cerebrospinalna tečnosti i tako se dobile površina bele mase i pijalna površina. Rezultati procedure segmentacije su ispitane vizuelno, i, ako je bilo potrebno, korigovani manuelno koristeći kontrolne tačke.

U prvom delu analize (studija preseka), primenjena je *vertex-by-vertex* analiza, u cilju ispitivanja razlika u debljini korteksa između kontrola, PSP-RS i PSP-P, korišćenjem generalnog linearnog modela u FreeSurfer-u. Potom su ispitivane longitudinalne promene debljine korteksa tokom vremena praćenja (s1 i s2), metodologijom generalnog linearnog modela u FreeSurfer-u (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>). Mape koje pokazuju razlike između ispitivanih grupa, generisane su na osnovu sledećih parametara: $p < 0,05$ (t-test), „*false-discovery rate*“ (FDR), korigovano za multipla poređenja.

3.9.2.2.1.2. TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza

DT MR analiza je sprovedena koristeći FSLv4.1 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), a dobijeni DT MR snimci su korigovani zbog distorzija indukovanih vrtložnim strujama i

registrovani su na ne-difuzionoj zapremini ($b=0$) sa 6 stepeni slobodne transformacije radi korekcije zbog pokreta glave. Difuzioni tenzor (DT) je procenjivan voksel po voksel uz pomoć *DTI fit toolbox*, koji je deo *FMRIB Diffusion Toolbox*, u sklopu FSL i izračunate su srednja difuzivnost (MD- *mean diffusivity*), aksijalna difuzivnost (axD), radijalna difuzivnost (raD) i mape frakcione anizotropije (FA).²⁰⁵ TBSS verzija 1,2 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>) korišćena je za analizu više ispitanika.²⁰⁶ FA zapremine su podešene prema standardizovanom prostoru na sledeći način: standardizovana slika prostora FMRIB58 FA je izabrana za ciljnu FA sliku, i nelinearna transformacija koja mapira FA svakog ispitanika na ciljnu sliku pomoću *FMRIB's Non-linear Image Registration Tool*. Usrednjena slika FA je kreirana poravnanjem slika svih subjekata čime je formiran skelet FA koji reprezentuje puteve BM zajedničke za sve ispitanike.²⁰⁶ Prag FA skeleta postavljen je na 0,2 da bi se isključili vokseli sa malom FA za koje se smatra da verovatno sadrže sivu masu ili cerebrospinalnu tečnost. Individualni MD, axD, raD i FA podaci su projektovani na ovaj zajednički skelet.

Za poređenje razlika u koeficijentima difuzivnosti i FA u studiji preseka korišćen je tzv. neparametarski test permutacije za funkcionalni neuroimidžing (*permutation-based inference tool for nonparametric statistical thresholding :“randomize”, part of FSL*).²⁰⁷ Potom je isti test primenjen sa ciljem ispitivanja promena DT MR parametara tokom vremena kod PSP-RS i PSP-P. Ispitivana je i njihova korelacija sa promenama u kliničkim parametrima praćenja bolesti, korišćenjem generalnog linearnog modela, uz podešavanja za starost u trenutku prvog MR snimanja i za vremenski interval koji je protekao između dva snimanja. U obe analize, broj permutacija podešen je na 5000.²⁰⁷ Krajnje statističke mape su podešene prema $p<0,05$, korigovano za multipla poređenja na klaster nivou.²⁰⁸

3.9.2.2.1.3. ROI (region of interest) DT MR analiza i merenje volumena srednjeg mozga

U ovom delu našeg istraživanja primenjivali smo ROI DT MR analizu sa ciljem ispitivanja frontalnih puteva BM. Za identifikaciju puteva BM od interesa korišćena su dva atlasa iz FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/atlas-descriptions.html>), kao i Talairach Daemon (TD) atlas (Wake Forest University PickAtlas toolbox of SPM),²⁰⁹ u cilju definisanja ROI za “frontalnu BM kao celinu”.

Za merenje volumena srednjeg mozga korišćeni su 3D T1-otežani snimci, koji su dalje analizirani upotrebom SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) i *Diffeomorphic Anatomical Registration Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL) metodom.²¹⁰

Razlike u zapremini srednjeg mozga (mm³) i DT MR parametara u izabranim putevima BM, između dva osnovna fenotipa PSP i zdravih kontrola, analizirane su ANCOVA testom, uz podešavanje za starost ispitanika. Promene ovih parametara tokom vremena praćenja, procenjivane su longitudinalnim linearnim modelima (SAS Release 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA).

3.10. Ispitivanje kvaliteta života

Za ispitivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL-health related quality of life) korišćena je srpska verzija generičkog upitnika za procenu kvaliteta života ili Mera zdravlja kratke forme SF-36 (<http://www.qualitymetric.com>; SF-36 Health survey (Original version) Language Recalls). Ovaj upitnik se pokazao kao veoma senzitivna za procenu kvaliteta života, odnosno težine globalnog uticaja bolesti na obolelu osobu, a istovremeno omogućava poređenje HRQoL između različitih oboljenja. SF-36 pokriva osam domena zdravlja, po četiri za fizički i mentalni status, koji se odnose na procenu stepena dnevnih aktivnosti, emotivnog stanja, bola, zamora, socijalne participacije i samopercepcije sopstvenog zdravlja. Supskale ovog upitnika su fizičko funkcionisanje (PF), fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP), telesni bol (BP), opšte zdravlje (GH), vitalnost (VT), socijalno funkcionisanje (SF), emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RE) i mentalno zdravlje (MH). Rezultati testa rangiraju se od 0 poena (najlošije moguće zdravlje) do 100 poena (najbolje moguće zdravlje).²¹¹ Navedeni supskorovi su objedinjeni u dva glavna skora: fizički kompozitni skor (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Vrlo niske vrednosti fizičkog kompozitnog skora ukazuju na značajnu funkcionalnu onesposobljenost uz zamorljivost, kao i na postojanje telesnog bola. Niske vrednosti mentalnog kompozitnog skora odražavaju prisustvo psiholoških poremećaja, ali i izraženu socijalnu onesposobljenost uzrokovanu emocionalnim problemima. Konačno, moguće je izračunati i ukupni SF-36 skor koji objedinjuje svih osam navedenih domena zdravlja.

3.11. Statistička obrada podataka

Za sve statističke analize, osim gde je to naglašeno drugačije, korišćen je sledeći softverski paket: SPSS, version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA.

3.11.1. Metode deskriptivne statistike

Za opisivanje karakteristika ispitivanih grupa u definisanim celinama našeg istraživanja, korišćene su metode deskriptivne statistike (proporcija, srednja vrednost, medijana, standardna devijacija, koeficijent varijacije). Za međusobno poređenje dve grupe korišćene su sledeće metode: χ^2 test za nominalne i ordinalne varijable, Mann-Whitneyev U-test za kontinuirane neparametarske varijable i Studentov t-test za kontinuirane parametarske varijable. Za komparaciju više grupa korišćene su parametarska ANOVA ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallisov test).

3.11.2. Specifične statističke metode

3.11.2.1. Analiza preživljavanja

Analiza preživljavanja rađena je odvojeno za sve tri grupe bolesnika (PSP-RS, PSP-P i MSA-P). Kaplan-Meier krive su korišćene za procenu kumulativne verovatnoće preživljavanja. Za ispitivanje razlika u preživljavanju prema različitim kategorijama varijabli (stratifikacija unutar grupe obolelih od PSP-RS prema polu i prema vremenu početka bolesti), korišćen je long-rank test.

Standardizovana stopa smrtnosti (od engleskih reči *the standardized mortality ratio* (SMR)) za sve tri ispitivane dijagnoze (PSP-P, PSP-RS and MSA-P) procenjivana je kroz odnos opserviranih i očekivanih smrtnih ishoda. Broj očekivanih smrtnih ishoda dobijen je komparacijom opšte stope mortaliteta, u opštoj populaciji odgovarajuće starosne strukture.

3.11.2.2. Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP

Za kinematičke parametre za koje se pokazalo da postoji statistička značajnost na nivou svih grupa, rađene su multiple komparacije za sve grupe međusobno (Tukey test u okviru ANOVA, Games-Holwell test u okviru Welch ANOVA, ili Holm test u okviru Kruskal-Wallis).

Komparacije nagiba kinematskih parametara analizirane su uz pomoć Univarijantne analize kovarijanse (ANCOVA), sa polom, starošću i trajanjem bolesti kao kovarijatama. UPDRS ukupni skor, UPDRS III i trajanje bolesti analizirani su t-testom za nezavisne uzorke ili Mann-Wilcoxon-ovim testom. Pol i H&Y stadijum su analizirani χ^2 -kvadrat ili Fišerovim testom. Koeficijent Spearmanove korelacije (ρ) korišćen je za ispitivanje povezanosti između kinematskih parametara i klinometrijskih skorova.

3.11.2.3. Ispitivanje profila psihijatrijskih i bihejvioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja

Studija preseka. Statistička analiza u incijalnoj kohorti bolesnika obuhvatala je korelacionu i multiplu linearnu regresionu analizu. S obzirom da skorovi na NPI ne pokazuju normalnu distribuciju, korišćen je neparametarski Spirmanov koeficijent korelacije. U cilju identifikovanja parametara bolesti (nezavisne varijable: UPDRS ukupni, UPDRS III, HAMA, HAMD, BDI-II, AS, MMSE, PSPRS ukupni skor i 6 podskorova, ACE-R ukupni i 5 podkorova, FAB ukupni, DRS ukupni i 5 podskorova) koji utiču na povišen ukupni NPI skor (zavisna varijabla), primenjena je multipla linearna regresiona analiza. Podešavanje modela izvršeno je za varijable sa potencijalnim pridruženim („*confounding*“) efektom: starost, pol, trajanje bolesti, obrazovanje i H&Y stadijum bolesti.

Longitudinalna studija. Značajnost promena motornih, kognitivnih i neuropsihijatrijskih varijabli tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, analizirana je Viloksonovim testom ranga („*Wilcoxon signed ranks*“ test). Za analizu magnitude ovih promena, korišćen je „*effect size*“ (ES) [mean follow up-mean baseline)/pooled SD] sa intervalom poverenja od 95%. Vrednosti ES klasifikovane su na sledeći način, prema preporukama iz literature (*Cohen's thresholds*): trivijalan (0-0,19), slab (0,20-0,49), umeren (0,50-0,79) i veliki efekat ($\geq 0,80$). Za analizu uticaja promene kliničkih varijabli (nezavisne varijable: trajanje bolesti, H&Y stadijum, UPDRS ukupni, UPDRS III, HAMA, HAMD, MMSE, BDI-II, AS, PSPRS ukupni, ACE-R ukupni, FAB ukupni, DRS ukupni) na promenu ukupnog NPI skora (zavisna varijabla), korišćena je tzv. linearna regresiona analiza korak po korak unazad (*the backward stepwise linear regression analyses*).

3.11.2.4. Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance

Specifične statističke metode korišćene u ovom delu našeg ispitivanja, deo su specijalizovanih softverskih paketa i opisane su uz metodologiju (vidi poglavlje 3.9.2.2)

3.11.2.5. Ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u PSP i MSA-P

U cilju poređenja skorova specifičnih za odgovarajuće domene SF-36 skale, između grupa obolelih od MSA-P i PB, korišćen je multivarijantni opšti linearni model (GLM), uz statističko podešavanja prema starosti, dužini trajanja bolesti, H&Y stadijumu, ukupnom skor na UPDRS, HAMA i HAMD.

Za ispitivanje determinanti kvaliteta života u našim kohortama bolesnika, primenjivana je hijerarhijska regresiona analiza. Ovom analizom se ispituje uticaj različitih modela, odnosno blokova nezavisnih varijabli na zavisne varijable, koje su u našoj studiji kvaliteta života definisane kao PCS, MCS i ukupni SF-36 skor.

Za analizu veličine promene kvaliteta života tokom jednogodišnjeg praćenja, na nivou ukupnog skora na SF-36 skali, kao i na nivou definisanih domena ove skale, korišćen je prethodno opisan ES metod.

4. REZULTATI

4.1. Ispitivanje heterogenosti kliničkog ispoljavanja i napredovanja različitih formi AP

U ovom delu našeg ispitivanja, koje se odnosi na prospektivnu analizu prirodnog toka bolesti, uključen je 121 bolesnik sa dijagnozom AP (72 PSP i 49 MSA-P). Prosečno vreme praćenja u ovom istraživanju bilo je $5,1 \pm 2,5$ godina (interval: 1-14 godina). Od ukupno 72 bolesnika koji su ispunjavali kriterijume za dijagnozu PSP, kod 51 bolesnika (71%) klinička prezentacija je odgovarala klasičnom fenotipu PSP-RS, dok je kod 21 bolesnika (29%) uočen fenotip koji odgovara PSP-P varijanti bolesti. U ispitivanim grupama bolesnika, nisu uočene razlike u distribuciji obolelih po polu. Starost obolelih na početku bolesti je bila slična u obe podgrupe PSP, ali su ovi bolesnici bili značajno stariji na početku bolesti u odnosu na obolele od MSA-P. S druge strane, važno je istaći da su bolesnici sa PSP-RS i MSA-P imali kraće vreme trajanja bolesti, kao i kraće vreme praćenja, u poređenju sa obolelim od PSP-P. Detaljan prikaz demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika po ispitivanim grupama, izložen je u Tabeli 6.

4.1.1. Analiza miljokaza progresije bolesti

Tokom prosečnog vremena praćenja od 5,1 godinu, kod 93,4 % bolesnika uočen je bar jedan od šest prethodno jasno definisanih miljokaza progresije bolesti. Kada smo analizirali prvi, odnosno miljokaz bolesti koji je najranije postignut tokom vremena praćenja, uočeno je da su to, u grupi obolelih od PSP, najčešće bili učestali padovi (85,9%) (90% u PSP-P i 84,3% u PSP-RS), dok su se u MSA-P grupi ispitanika učestali padovi i urinarna inkontinencija javljali u gotovo podjednako proporciji (55% i 57,5%). Prosečan broj postignutih miljokaza tokom vremena praćenja bio je statistički značajno veći kod PSP-P i PSP-RS bolesnika (4,2 i 4,1), u poređenju sa obolelim od MSA-P (2,1).

Ipak, uzimajući u obzir da je postojala razlika u vremenu praćenja između ispitivanih grupa, analiziran je broj postignutih miljokaza u prve tri godine trajanja bolesti. Rezultati ove analize su ukazali da bolesnici sa PSP-P imaju najpovoljniji tok bolesti sa najmanjim brojem

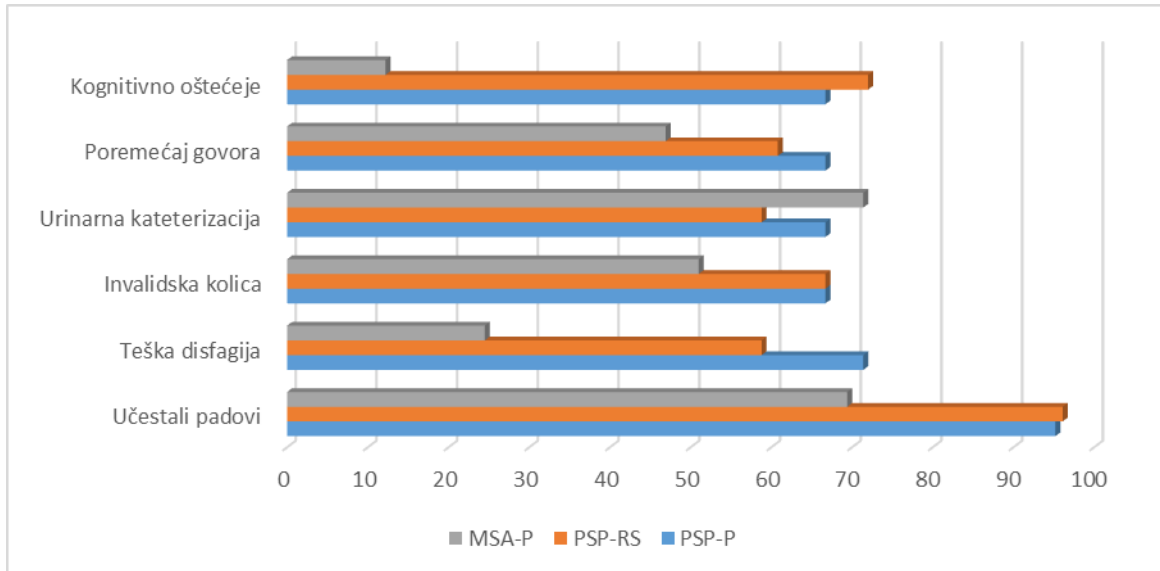
postignutih miljkaza unutar prve tri godine trajanja bolesti ($0,3 \pm 0,8$). U poređenju sa klasičnom formom PSP, ta razlika je bila statistički značajna, dok je u poređenju sa MSA-P, uočen rastući trend bez postizanja nivoa statističke značajnosti ($p=0,073$) (Tabela 6).

Tabela 6. Demografske i kliničke karakteristike obolelih od PSP-RS, PSP-P i MSA-P u studiji ispitivanja miljkaza progresije bolesti i preživljavanja

	PSP-P (n=21)	PSP-RS (n=51)	MSA-P (n=49)	PSP-P vs. PSP-RS (p)	PSP-P vs. MSA-P (p)	PSP-RS vs. MSA-P (p)
Muški pol (%)	12 (57,1%)	30 (58,8%)	23 (46,9%)	0,896	0,437	0,236
Starost (godine) ^a	72,5±5,8	67,6±7,7	59,9±7,1	0,014	0,001	0,001
Starost na početku bolesti (godine) ^a	65,1±6,3	62,7±8,0	55,6±7,1	0,645	0,001	0,001
Trajanje bolesti (godine) ^a	7,4±2,7	4,9±2,2	4,3±2,1	0,001	0,001	0,167
Broj pacijenata koji su postigli prvi miljkaz (%)	20 (95,2%)	51 (100%)	40 (81,6%)	0,119	0,139	0,001
Ukupan broj miljkaza ^a	4,2±2,1	4,1±1,9	2,7±2,0	1,00	0,015	0,005
Broj miljkaza u prve 3 godine trajanja bolesti ^a	0,3±0,8	2,0±1,5	1,1±1,3	0,001	0,073	0,003

^a srednja vrednost ± SD; vs.:versus

Tokom celog perioda praćenja, učestali padovi, teška disfagija i kognitivno oštećenje su se javljali značajno češće u oba fenotipa PSP, nego u MSA-P ($p=0,001$, χ^2 test), dok za učestalost javljanja poremećaja govora, potrebe za urinarnom kateterizacijom i invalidskim kolicima, nisu uočene razlike između ispitivanih grupa (Slika 17).

Slika 17. Raspodela miljkaza progresije bolesti kod obolelih od PSP-RS, PSP-P i MSA-P

Broj bolesnika koji su postigli različite miljkaze progresije bolesti, kao i srednje vreme proteklo od momenta početka bolesti do momenta javljanja definisanih miljkaza (latenca pojave miljkaza), prikazani su u Tabeli 7. Ukoliko posmatramo ceo period praćenja, učestalost javljanja svih šest miljkaza je bila približno ista u oba fenotipa PSP, ali je latenca javljanja svakog od ispitivanih miljkaza, bila statistički značajno kraća kod bolesnika sa klasičnom formom bolesti. Najraniji postignuti miljkaz u PSP-RS bili su učestali padovi sa prosečnom latencom javljanja od 2,1 godinu, iza kojih sledi kognitivno oštećenje sa prosečnom latencom javljanja od 3,1 godinu. Disfagija i poremećaj govora, kao i neophodnost urinarne kateterizacije i vezanost za invalidska kolica, su se javljali u gotovo identičnom vremenskom okviru. U grupi obolelih od PSP-P, učestali padovi su takođe bili prvi postignut miljkaz tokom progresije bolesti, ali sa značajno dužom latencom javljanja ($4,3 \pm 1,7$ godina; $p=0,001$). Uočeno je da se učestali padovi i kognitivno propadanje ranije javljaju u PSP-RS u poređenju sa MSA-P, ali je vreme proteklo do momenta kada ovi bolesnici postaju vezani za invalidska kolica, zapravo približno isto u ove dve grupe ispitanika (Tabela 7).

Analizom prirodnog toka MSA-P, urinarne smetnje su predstavljale najraniji miljkaz koji se uočava tokom progresije bolesti, sa prosečnim vremenom javljanja od 3,1 godinu od početka bolesti, iza kojih slede učestali padovi, sa latencom javljanja od 3,3 godine. U poređenju sa

obolelim od PSP-P, bolesnici sa MSA-P su imali kraću latencu javljanja većine definisanih miljokaza, ukazujući na bržu progresiju i onesposobljavajući tok bolesti u MSA-P (Tabela 7).

Tabela 7. Broj bolesnika koji su postigli odgovarajući miljokaz progresije bolesti i srednje vreme proteklo od početka bolesti do pojave miljokaza (latenca javljanja) kod PSP-RS, PSP-P i MSA-P

	PSP-P	PSP-RS	MSA-P	PSP-P vs. PSP-RS (p)	PSP-P vs. MSA-P (p)	PSP-RS vs. MSA-P (p)
Učestali padovi						
Latenca javljanja (godine)*	4,3±1,7	2,1±1,3	3,3±1,6	0,001	0,072	0,003
Broj bolesnika (%)	20 (95,2)	49 (96,1)	34 (69,4)	0,872	0,019	0,001
Teška disfagija						
Latenca javljanja (godine)*	6,1±1,9	4,2±1,8	4,2±2,0	0,001	0,002	1,00
Broj bolesnika (%)	15 (71,4)	30 (58,8)	12 (24,5)	0,315	0,001	0,001
Invalidska kolica						
Latenca javljanja (godine)*	6,1±2,2	4,6±1,6	4,5±1,7	0,030	0,029	1,00
Broj bolesnika (%)	14 (66,7)	34 (66,7)	25 (51,0)	0,076	0,227	0,111
Urinarna kateterizacija						
Latenca javljanja (godine)*	6,3±1,9	4,5±2,0	3,1±1,9	0,022	0,001	0,016
Broj bolesnika (%)	14 (66,7)	30 (58,8)	35 (71,4)	0,535	0,690	0,187
Težak poremećaj govora						
Latenca javljanja (godine)*	6,1±1,9	4,2±1,8	4,3±1,3	0,004	0,010	1,00
Broj bolesnika (%)	7 (33,3)	30 (58,8)	35 (71,4)	0,639	0,129	0,164
Kognitivno oštećenje						
Latenca javljanja (godine)*	6,1±2,4	3,1±1,6	4,3±1,1	0,001	0,155	0,389
Broj bolesnika (%)	14 (66,7)	36 (72)	6 (12,2)	0,653	0,001	0,001
<i>MMSE < 26</i>						
Latenca javljanja (godine)*	5,7±1,9	3,6±1,6	4,3±1,1	0,001	0,032	0,462
Broj bolesnika (%)	18 (85,7)	39 (78)	19 (39,6)	0,459	0,001	0,001
<i>FAB < 15</i>						
Latenca javljanja (godine)*	5,1±1,7	3,7±3,5	3,7±1,6	0,210	0,199	1,00
Broj bolesnika (%)	17 (80,9)	42 (97,7)	35 (75)	0,522	0,079	0,002
Prvi miljokaz progresije						
Latenca javljanja (godine)*	4,3±1,6	2,0±1,0	2,8±1,7	0,001	0,001	0,020
Broj bolesnika (%)	20 (95,2)	51 (100)	40 (81,6)	0,117	0,136	0,001

*srednja vrednost ± SD; MMSE= Mini-Mental test; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije

Ortostatski simptomi, koji predstavljaju jedan od kardinalnih simptoma u MSA-P, bi u bitnoj meri mogli uticati na neke od definisanih miljokaza, te je u ovom kontekstu, neophodno izvršiti i njihovu analizu. U našoj grupi bolesnika sa MSA-P, samo 3 od 49 isitanika (6 %), nisu ispunjavali kriterijum za ortostatsku hipotenziju tokom merenja krvnog pritiska, zbog čega im je i postavljena dijagnoza moguće, a ne verovatne, MSA. Ukoliko analiziramo pitanje broj 9 u prvom delu UMSARS, koje se odnosi na ortostatske simptome, raspodela je sledeća: 8 bolesnika (16 %) su bili asimptomatski, dok je njih 14 (29 %) prijavljivalo samo retke epizode ortostatskih simptoma, bez uticaja na aktivnosti svakodnevnog života. Ipak, 20 bolesnika (41 %) se izjasnilo da imaju ortostatske simptome koji veći deo vremena ometaju aktivnosti svakodnevnog života ili su konstantno prisutni.

Praćenjem progresije kognitivnih poremećaja u ispitivanim grupama, uočava se da najpovoljniji tok u ovom pogledu imaju bolesnici sa MSA-P, u odnosu na obe podgrupe PSP ispitanika. Iako se MMSE ne smatra dovoljno senzitivnom skalom u atipičnim parkinsonizmima, približno 40 % obolelih od MSA-P, je tokom vremenu praćenja, imalo MMSE manji od 26. Pad koji se registruje na FAB skali, se javljao u sličnom vremenskom okviru u sve tri ispitivane grupe.

4.1.2. Analiza preživljavanja

Na osnovu podataka dobijenih analizom Kaplan-Meier kriva, procenjeno srednje vreme preživljavanja iznosilo je 11,2 godine kod obolelih od PSP-P, 6,8 godina kod obolelih od PSP-RS i 7,9 godina kod obolelih od MSA-P, sa petogodišnjom verovatnoćom preživljavanja od 90, 66 i 78 % posmatrano redom u napred navedenim grupama ispitanika (Tabela 8, Slika 18). Specifična stopa mortaliteta je bila 5,1 puta veća od očekivane stope mortaliteta za taj uzrast u srpskoj populaciji, dok su kod PSP-RS i MSA-P ove vrednosti bile 11,1, odnosno 12,3 puta veće (Tabela 8).

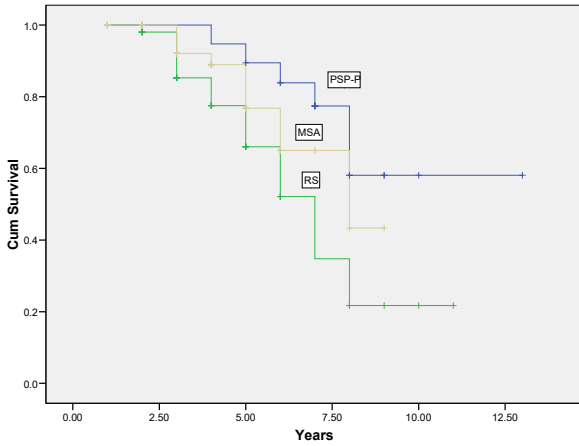
Nisu uočene razlike u broju miljokaza postignutih do momenta smrti, kao ni u vremenu koje je proteklo od postizanja prvog miljokaza do smrtnog ishoda. Ipak, vreme do postizanja prvog miljokaza je bilo značajno duže u grupi preminulih od PSP-P, u odnosu na grupu preminulih od PSP-RS (Tabela 8).

Nakon što je izvršena stratifikaciju unutar grupe obolelih od PSP-RS prema polu i prema vremenu početka bolesti, uočeno je da su muški pol ($p=0,023$, log-rank test) i početak bolesti posle 60. godine ($p=0,036$, log-rank test), udruženi sa kraćim preživljavanjem (Slike 19 i 20).

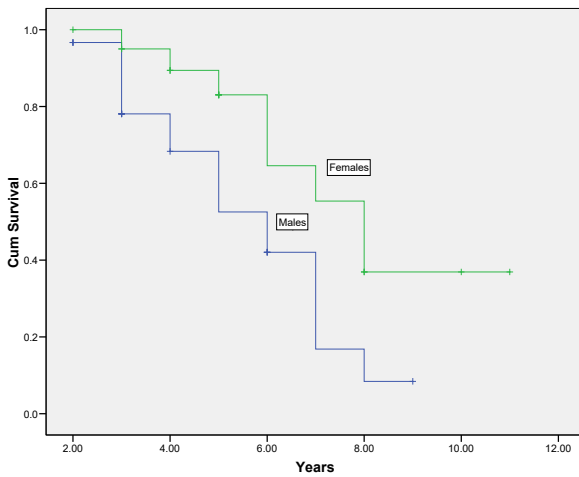
Tabela 8. Karakteristike preminulih bolesnika po ispitivanim grupama: PSP-RS, PSP-P i MSA-P

	PSP-P (n=21)	PSP-RS (n=51)	MSA-P (n=49)	PSP-P vs. PSP-RS (p)	PSP-P vs. MSA-P (p)	PSP-RS vs. MSA-P (p)
Broj preminulih (%)	7 (33,3)	25 (49)	11 (22,5)	0,227	0,343	0,006
Starost u momentu smrti (godine) ^a	72,9±5,6	67,3±8,3	62,7±5,2	0,248	0,019	0,266
Srednje vreme preživljavanja (godine)	11,2	6,8	7,9	0,006*	0,243*	0,113*
- 95% CI	9,2-13,1	5,9-7,7	6,8-9,0			
Verovatnoća preživljavanja(%) ^a						
- petogodišnja	90,0±6,7	66,0±7,6	77,6±7,7			
- desetogodišnja	61,2±13,2	21,7±8,2	49,9±16,2			
SMR	5,1	11,1	12,3			
- 95% CI	1,0-9,2	8,8-13,4	5,0-19,6			
Broj postignutih miljokaza pre smrtnog ishoda ^a	5,0±1,7	5,0±1,4	5,1±1,4	1,00	1,00	1,00
Vreme do pojave prvog miljokaza kod preminulih bolesnika (godine) ^a	4,3±2,5	1,7±1,0	2,7±2,0	0,002	0,124	0,318
Vreme proteklo od postizanja prvog miljokaza do smrtnog ishoda (godine) ^a	4,7±4,0	3,6±2,0	2,5±1,9	0,897	0,150	0,575

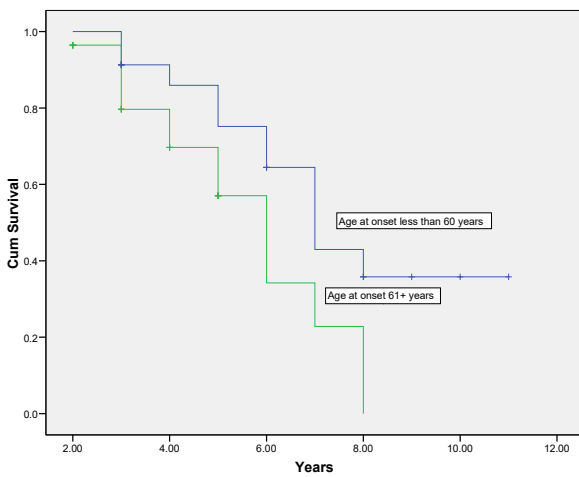
^a srednja vrednost± SD; * Log rank test; SMR=standardizovana stopa smrtnosti



Slika 18. Kaplan–Meier krive preživljavanja kod obolelih od PSP-P, PSP-RS i MSA-P



Slika 19. Kaplan–Meier kriva preživljavanja prema polu, kod obolelih od PSP-RS



Slika 20. Kaplan–Meier kriva preživljavanja prema starosti na početku bolesti, kod obolelih od PSP-RS

4.2. Ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP

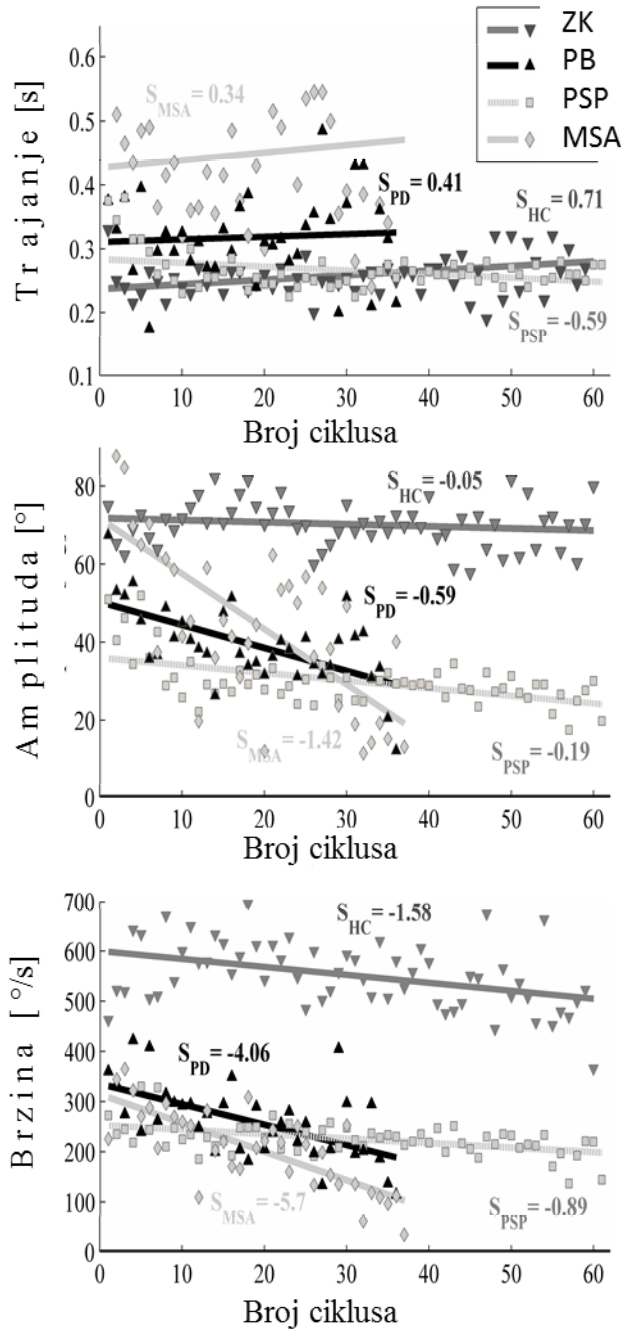
U protokol ovog dela našeg istraživanja uključeno je 15 obolelih od PSP-RS, 14 obolelih od MSA-P, 13 bolesnika sa dijagnozom PB, kao i 14 ZK. Između ispitivanih grupa bolesnika nije bilo razlika u pogledu starosti, zastupljenosti polova, trajanja bolesti, kao ni u levodopa ekvivalentnoj dozi lekova (LED) (Tabela 9).

Tabela 9. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika uključenih u protokol ispitivanja specifičnih motornih obrazaca u atipičnim parkinsonizmima

	ZK (n=14)	PB (n=13)	PSP-RS (n=15)	MSA-P (n=14)	p	ZK-PB PSP-MSA	ZK-PSP PB-MSA	ZK-MSA PSP-PB
Starost (godine)	56,8 ±9,0	60,9 ±9,9	65,8 ±8,7	58,0 ±4,5	0,074	/ /	/ /	/ /
Žene/muškarci odnos	8/6	6/7	6/9	9/5	0,626	/ /	/ /	/ /
Trajanje bolesti (godine)	-	4,6 ±4,5	5,2 ±2,4	3,5 ±1,3	0,259	/ /	/ /	/ /
LED (mg/dan)	-	664 ±531	746 ±175	541 ±306	0,149	/ /	/ /	/ /
Hoehn i Yahr stadijum	-	2,1 ±0,9	3,8 ±0,8	2,0 ±2,6	0,032	/ /	/ /	/ /
UPDRS ukupni	-	47,1 ±18,9	81,7 ±17,6	78,5 ±12,5	p<0,001	/ /	p<0,001 /	/ p<0,001
UPDRS III	-	27,2 ±10,3	46,7 ±10,7	45,7 ±8,3	p<0,001	/ /	p<0,001 /	/ p<0,001
MMSE	29,4 ±0,9	28,8 ±1,1	24,1 ±3,6	27,5 ±1,9	p<0,001	p<0,001 p=0,002	p<0,001 /	p=0,016 /
HAMD	4,0 ±2,1	8,2 ±4,7	13,2 ±6,3	16,5 ±6,3	p<0,001	p=0,023 p<0,001	/ p<0,001	<0,001 p=0,023
AS	1,8 ±1,5	8,7 ±8,4	23,4 ±6,6	19,4 ±8,5	p<0,001	p<0,001 p<0,001	p<0,001 p<0,001	/ p=0,004
FAB	17,9 ±0,3	15,5 ±1,3	8,9 ±3,6	14,4 ±2,6	p<0,001	p<0,001 p<0,001	p<0,001 /	p<0,001 p<0,001

Brojevi u tabeli predstavljaju srednju vrednost±SD; n=broj ispitanika; PB=Parkinsonova bolest; PSP-RS=Richardson-ov sindrom; MSA-P=parkinsona forma multiple sistemske atrofije; LED=levodopa ekvivalentna doza lekova; UPDRS: Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; MMSE=Mini-Mental test; HAMD: Hamiltonova skala za procenu depresije; AS: Skala apatije; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije.

Kinematski parametri i nagibi njihovih kriva linearne regresije, tokom 15 sekundi trajanja FT, za po jednog reprezentativnog ispitanika iz svake grupe, prikazani su na Slici 21.



Slika 21. Reprezentativni primeri kinematskih parametara i njihovih nagiba krive linearne regresije (S) tokom 15 sekundi „finger tapping“-a

Jednosmernom analizom varijanse (ANOVA), uočena je statistički značajna razlika između sve četiri grupe ispitanika, u svim kinematskim parametrima, osim u nagibu trajanja ciklusa (Tabela 10). Bolesnici sa PSP-RS imali su najvišu kadencu, iako je statistički značajna

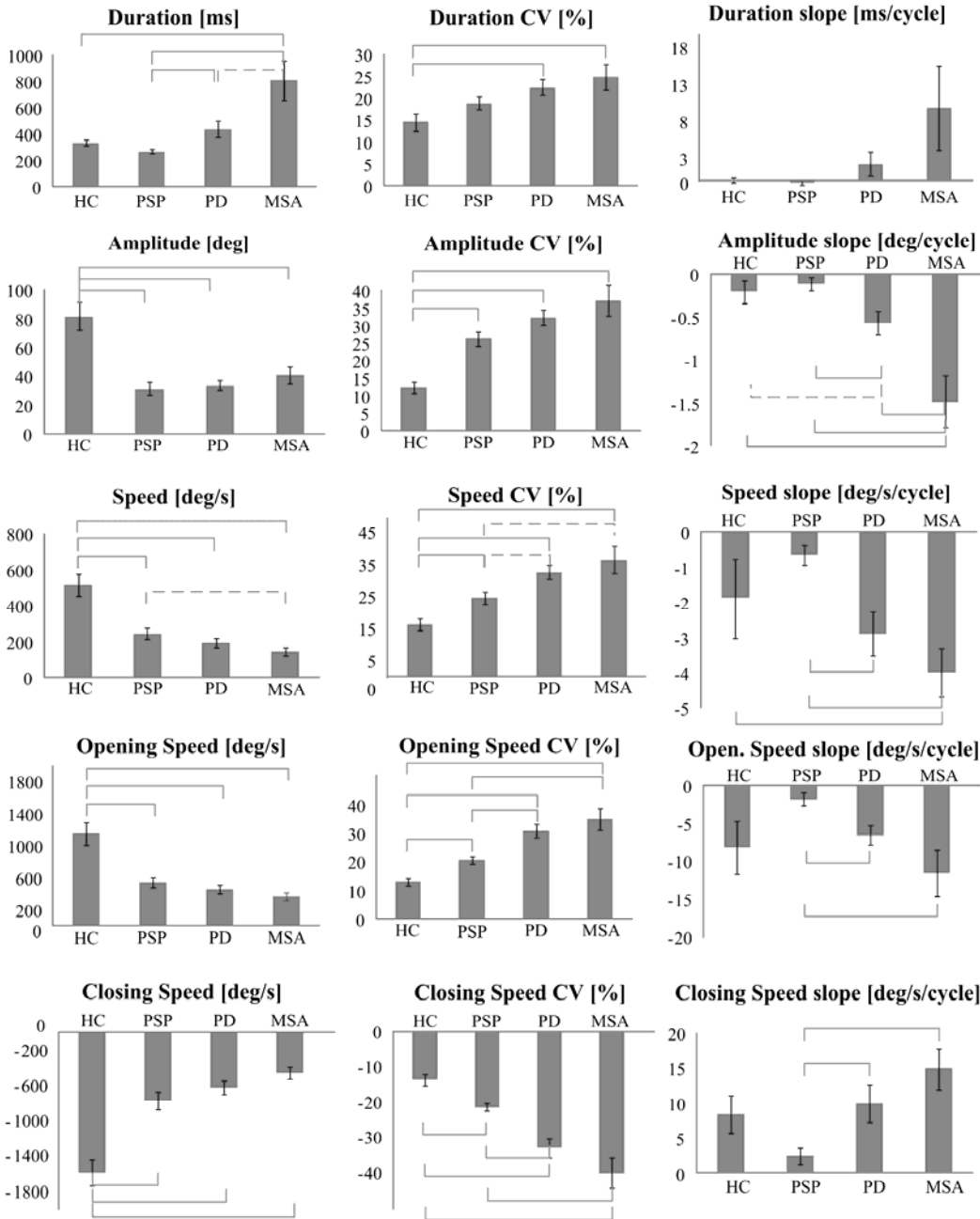
razlika uočena samo pri poređenju MSA-P (bolesnici sa najnižom kadencom) sa ZK ($p=0,006$), kao i pri poređenju MSA-P sa PSP-RS ($p<0,001$).

Tabela 10. Analiza kinematskih parametara tokom „finger tapping“ zadatka

Kinematski parametri	ZK	PB	PSP-RS	MSA-P	p	ZK-PB PSP-MSA	ZK-PSP PB- MSA	ZK-MSA PSP-PB
Kadencna [n/15s]	47,8 ±12,6	42,3 ±18,4	57,6 ±9,6	27,2 ±16,9	$p<0,00$ 1	/ $p<0,001$	/ /	$p=0,006$ /
Trajanje [ms]	331,7 ±76,8	435,8 ±211,5	268,3 ±53,9	808,4 ±562,6	$p=0,00$ 1	/ $p<0,001$	/ /	$p=0,008$ $p=0,039$
Trajanje CV [%]	14,5 ±6,9	22,4 ±6,5	18,8 ±5,1	24,8 ±11,4	$p=0,00$ 5	$p=0,035$ /	/ /	$p=0,044$ /
Nagib trajanja [ms/ciklus]	0,04 ±1,15	2,27 ±5,58	-0,30 ±1,24	9,87 ±21,03	$p=0,14$ 4	/ /	/ /	/ /
Amplituda [°]	81,8 ±33,9	33,8 ±11,9	31,4 ±15,1	40,6 ±21,2	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ /	$p<0,00$ 1 /	$p=0,004$ /
Amplituda CV [%]	12,3 ±5,4	32,4 ±7,8	26,3 ±7,3	37,2 ±16,5	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ /	$p<0,00$ 1 /	$p<0,001$ /
Nagib amplitude [°/cycle]	-0,21 ±0,46	-0,56 ±0,48	-0,12 ±0,26	-1,48 ±1,13	$p<0,00$ 1	$p=0,012$ $p=0,003$	$p=0,03$ 2 $p=0,02$ 9	$p=0,001$ $p=0,001$
Brzina [°/s]	516,6 ±213,9	194,5 ±91,4	244,8 ±107,9	143,0 ±86,5	$p<0,00$ 1	$p=0,0012$ /	$p=0,00$ 6 /	$p<0,001$ /
Brzina CV [%]	16,1 ±6,7	32,5 ±8,4	24,4 ±6,5	36,3 ±16,0	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ /	$p=0,02$ 6 /	$p=0,002$ /
Nagib brzine [°/s/cycle]	-1,88 ±3,89	-2,89 ±2,21	-0,64 ±0,93	-3,99 ±2,60	$p=0,02$ 2	$p=0,014$ $p=0,01$	/ /	$p=0,018$ $p<0,001$
Brzina otvaranja [°/s]	1148,1 ±499,0	458,8 ±188,9	544,3 ±206,2	369,6 ±201,5	$p<0,00$ 1	$p=0,002$ /	$p=0,00$ 8 /	$p<0,001$ /
Brzina otvaranja CV [%]	13,2 ±4,5	31,6 ±8,3	20,9 ±4,6	34,9 ±14,7	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ $p<0,001$	$p=0,00$ 5 /	$p<0,001$ $p=0,0013$
Nagib brzine otvaranja [°/s/cycle]	-8,19 ±12,24	-7,07 ±4,29	-1,86 ±2,82	-11,5 ±11,4	$p=0,05$ 7	$p=0,081$ $p=0,002$	/ /	$p=0,021$ $p=0,003$
Brzina zatvaranja [°/s]	-1602,7 ±503,1	-32,7 ±287,3	-784,8 ±346,9	-72,9 ±256,7	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ /	$p<0,00$ 1 /	$p<0,001$ /
Brzina zatvaranja CV[%]	-13,8 ±5,5	-34,0 ±9,8	-21,6 ±3,8	-40,3 ±15,6	$p<0,00$ 1	$p<0,001$ $p<0,001$	$p=0,00$ 6 /	$p<0,001$ $p<0,001$
Nagib brzine zatvaranja [°/s/cycle]	8,36 ±9,34	10,63 ±9,65	2,74 ±3,46	14,84 ±11,0	$p=0,01$ 2	$p=0,018$ $p=0,003$	/ /	$p=0,02$ $p=0,013$

Brojevi u tabeli predstavljaju srednju vrednost \pm SD; p vrednost (jednosmerna analiza varijanse); PB: Parkinsonova bolest; PSP-RS: Richardson-ov sindrom; MSA-P: parkinsona forma multiple sistemske atrofije; CV: koeficijent varijacije.

Srednje trajanje pojedinačnog ciklusa u PSP-RS se nije razlikovalo od ZK, ali je bilo statistički značajno kraće u odnosu na PB ($p = 0,039$) i u odnosu na MSA-P ($p < 0,001$) (Slika 22, Tabela 10).



Slika 22. Kinematski parametri "finger tapping"-a, kod PSP-RS, MSA-P, PB i zdravih kontrola (HC) Horizontalne linije ukazuju na statističku značajnost (puna linija za $p < 0,05$, isprekidana linija za $0,05 < p < 0,1$).

Razlike u nagibu trajanja (S) između ZK (S = -0,043), PB (S = -2,27), PSP-RS (S = -0,3) i MSA-P (S = -9,87) nisu bile statistički značajne (Slika 22, Tabela 10). Stoga se, viša kadenca u PSP-RS, sa relativno stabilnom amplitudom (S = -0,12) i nagibom brzine (S = -0,64), verovatno postiže kraćim trajanjem pojedinačnog FT.

Iako je kod obolelih od PSP-RS zabeležena najmanja srednja amplituda, jedina značajna razlika u amplitudi zabeležena je u odnosu na ZK ($p < 0,001$). ZK su imale najviše vrednosti srednje amplitude, uz najmanji CV (Slika 22, Tabela 10). Sve ispitivane grupe su se značajno razlikovale u srednjoj amplitudi i njenom CV u odnosu na ZK, ali ne i međusobno. Nagib amplitude u PSP-RS (S = -0,12) bio je sličan kao kod ZK (S = -0,21), ali sa značajnim razlikama u odnosu na PB (S = -0,56; $p = 0,040$) i MSA-P (S = -1,48; $p < 0,001$) (Slika 22, Tabela 10). Dakle, u PSP-RS zabeležen je najmanji nagib krive amplitude, dok su najizraženiji nagib krive imali bolesnici sa MSA-P (Slika 22).

Svi parametri brzine (srednja brzina, brzina otvaranja i zatvaranja), za sve grupe ispitanika, su se značajno razlikovali u odnosu na ZK, ali ne i između grupa obolelih. Međutim, CV ovih parametara u PSP-RS, se značajno razlikovao u odnosu na druge grupe (manje regularan nego kod ZK, ali regularniji nego kod PB i MSA-P) (Slika 22). Nagib svih parametara brzine bio je sličan kao kod ZK, ali sa značajnim razlikama u odnosu na PB i MSA-P.

Bolesnici sa PSP-RS imali su najmanji nagib amplitude, što je značilo da kod njih skoro da nema dekrementa amplitude tokom ponavljanja ciklusa FT (Slika 22, Tabela 10). Srednji negativni nagib amplitude od -0,12/ciklus, ukazuje na manju progresiju dekrementa, čak i u odnosu na ZK (-0,21/ciklus; $p = 0,032$), a naročito u poređenju sa PB (-0,56/ciklus; $p = 0,001$) i MSA-P (-1,48/ciklus; $p = 0,003$). Kod samo jednog bolesnika sa PSP-RS zabeležen je visok nagib amplitude PSP-RS (S = -0,8/ciklus), dok su se kod svih ostalih ove vrednosti kretale između -0,24 i 0,11/ciklus (42% bolesnika sa PSP-RS imali su pozitivan nagib, 58% negativan). Nagib brzine u PSP-RS, je takođe bio najmanji među svim ispitanicima, kao i najnegativniji (66% bolesnika sa PSP-RS imali su negativan nagib, a preostalih 34% pozitivan).

Hipokinezija, koja se definiše kao amplituda koja je za 50% manja od srednje vrednosti amplitude zdravih kontrola (u našoj studiji iznosila je $40,9^\circ$),⁷⁷ zabeležena je kod 86,6% obolelih od PSP-RS (13/15), kod 85% obolelih od PB (11/13) i 50% od MSA-P (7/14) ($p = 0,1024$).

„Hipokinezija bez dekrementa“, koja se definiše kao amplituda koja je za 50% manja od srednje vrednosti amplitude zdravih kontrola, ali uz nagib amplitude koji je pozitivan ili blizu nule ($-0,1 < S < 0,1$), zabeležena je kod 66% (10/15) obolelih od PSP-RS (77% onih sa hipokinezijom nisu imali dekrement (10/13), dok je njih 23% (3/13) imalo hipokineziju sa dekrementom). Kod obolelih od PB, njih 27,3% (3/11) imalo je hipokineziju bez dekrementa, a preostalih 72,7% (8/11) hipokineziju sa dekrementom ($p = 0,0002$). U MSA-P grupi, ni kod jednog obolelog nije uočen obrazac koji odgovara hipokineziji bez dekrementa.

Rezultati korelacije kinematskih parametara sa demografskim i kliničkim parametrima koji odražavaju težinu bolesti, nisu se pokazali kao značajni u PB. U grupi obolelih od PSP-RS, amplituda ($q = -0,73$; $p = 0,007$) i nagib brzine ($q = -0,69$; $p = 0,012$) su pokazali značajne korelacije sa FAB. U grupi obolelih od MSA-P, postojala je značajna korelacija starosti bolesnika sa kadencom ($q = -0,55$; $p = 0,039$) i srednjim trajanjem ciklusa FT ($q = 0,55$; $p = 0,039$).

4.3. Ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja

4.3.1. Demografske i kliničke karakteristike obolelih od PSP koji su uključeni u inicijalnu i longitudinalnu kohortu

U ovom delu našeg ispitivanja inicijalno je regrutovano 59 bolesnika sa dijagnozom PSP, od kojih je 25 reevaluirano posle godinu dana praćenja (srednje vreme praćenja iznosilo je 12,1 meseci; opseg praćenja 11,0-13,3 meseci). Razlozi sa osipanje uzorka u longitudinalnoj kohorti su bili sledeći: 5 bolesnika je preminulo; 12 obolelih je odustalo od daljeg učešća u studiji zbog težine same bolesti; kod 10 obolelih negovatelj koji je bio prisutan inicijalno, nije bio dostupan za neuropsihijatrijski intervju posle godinu dana; preostalih 7 obolelih je, ili povuklo svoj informisani pristanak, ili nismo uspeli da ih kontaktiramo u prihvatljivom vremenskom okviru.

Detalji demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa PSP, koji su učestvovali u ovom delu našeg istraživanja, prikazani su u Tabeli 11.

Prema kriterijumima Williams-a i saradnika,⁷⁹ njih 51 je imalo klasičnu prezentaciju bolesti (PSP-RS), dok je samo njih 8 odgovaralo PSP-P fenotipu. U momentu sprovođenja neuropsihijatrijskih ispitivanja, posle skoro 6 godina trajanja bolesti (srednje vreme trajanja bolesti \pm SD= 5,9 \pm 1,6), svi bolesnici sa PSP-P varijantom bolesti, su već razvili karakteristike klasičnog fenotipa, što je u skladu sa vremenskim rasponom koji je uočen i u drugim kohortama.¹³⁶

Tabela 11. Demografsko-kliničke karakteristike obolelih od progresivne supranuklearne paralize, uključenih u ispitivanje neuropsihijatrijskih karakteristika bolesti

Parametri	Inicijalna kohorta	Longitudinalna kohorta
Žene:muškarci odnos	23:36	10:15
Starost bolesnika (godine)	67,0 \pm 6,8 (52-81)	66,6 \pm 7,5 (52-81)
Obrazovanje (godine)	11,8 \pm 3,3 (4-20)	11,4 \pm 3,6 (4-20)
Trajanje bolesti (godine)	3,9 \pm 1,8 (1-8)	4,2 \pm 2,2 (1-8)
Starost na početku bolesti (godine)	63,1 \pm 6,8 (49-80)	62,4 \pm 7,3 (49-80)
Hoehn&Yahr stadijum*	4 (2-5)*	3 (2-5)*
UPDRS III	44,7 \pm 10,8 (20-68)	44,5 \pm 11,9 (20-62)
UPDRS ukupni skor	77,3 \pm 18,8 (41-113)	76,0 \pm 21,4 (41-113)
HAMA	7,6 \pm 5,1 (0-25)	7,0 \pm 5,0 (0-25)
HAMD	11,8 \pm 6,5 (1-32)	10,8 \pm 5,4 (1-26)
BDI-II	13,0 \pm 6,5 (2-31)	11,8 \pm 5,5 (2-24)
AS	21,8 \pm 8,5 (5-37)	20,8 \pm 8,2 (6-35)
MMSE	24,4 \pm 3,9 (11-30)	24,8 \pm 3,0 (19-30)
PSPRS istorija bolesti	10,3 \pm 4,3 (3-18)	10,1 \pm 4,8 (3-18)
PSPRS kognicija	6,2 \pm 3,0 (0-15)	5,1 \pm 3,3 (0-13)

PSPRS bulbarni	3,9 ± 1,4 (1-6)	3,6 ± 1,6 (1-6)
PSPRS okularni	8,7 ± 3,1 (4-15)	8,2 ± 3,2 (4-14)
PSPRS ekstremitet	5,4 ± 1,8 (3-12)	5,6 ± 1,4 (3-8)
PSPRS hod	12,2 ± 3,9 (4-20)	11,9 ± 4,6 (4-20)
PSPRS ukupni skor	46,8 ± 14,0 (22-77)	44,5 ± 15,1 (22-76)
ACE-R pažnja/orijentacija	15,1 ± 2,7 (6-18)	15,6 ± 2,0 (12-18)
ACE-R pamćenje	19,2 ± 4,6 (7-26)	18,7 ± 3,8 (8-25)
ACE-R fluentnost	5,0 ± 2,7 (0-11)	5,7 ± 2,6 (1-11)
ACE-R jezik	22,8 ± 3,2 (13-26)	23,0 ± 2,2 (18-26)
ACE-R vizuospacijalni	10,6 ± 3,6 (4-16)	11,8 ± 3,1 (6-16)
ACE-R ukupni skor	72,6 ± 13,4 (39-92)	74,7 ± 9,5 (58-88)
FAB ukupni skor	9,6 ± 3,7 (2-16)	9,5 ± 3,7 (3-16)
DRS pažnja	30,4 ± 4,9 (14-36)	30,4 ± 5,3 (14-36)
DRS inicijacije/perseveracije	24,9 ± 6,5 (10-35)	26,8 ± 5,5 (11-35)
DRS konstrukcija	3,6 ± 1,6 (0-6)	4,1 ± 1,6 (0-6)
DRS konceptualizacija	30,1 ± 6,5 (7-39)	30,6 ± 6,2 (13-38)
DRS pamćenje	19,2 ± 4,7 (7-25)	19,7 ± 3,6 (12-25)
DRS ukupni skor	108,1 ± 20,0 (38-139)	111,7 ± 17,5 (69-133)

Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija, sa opsegom prikazanim u zagradi, izuzev za Hoehn&Yahr stadijum* koji je prezentovan kao medijana; UPDRS=Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; BDI-II=Beckova skala depresivnosti; AS=Skala apatije; MMSE=Mini-Mental test; PSPRS: Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije; DRS=Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa.

4.3.2. Analiza skorova dobijenih na NPI upitniku

Samo kod jednog od 59 bolesnika, nije zabeležen nijedan od psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja na NPI. Najčešće prijavljivani simptomi na NPI, koji su registrovani kod više od dve trećine bolesnika, bili su apatija (92%), depresija (76%) i dezinhibicija (64%) (Tabela 12). Najviši srednji skorovi su takođe zabeleženi u istim NPI domenima. Ovakav nalaz je perzistirao čak i kada su srednji skorovi računati samo za one bolesnike koji su iskusili određeni simptom. S druge strane, imajući u vidu da niski skorovi na NPI pitanjima mogu biti u kliničkom kontekstu trivijalni, analizirali smo i bolesnike koji su na pojedinačnim NPI domenima imali skor ≥ 4 . I u ovoj analizi ponavljao se isti obrazac učestalosti neurospihijatrijskih simptoma: apatija kao najčešći simptom (78%), sledi depresija sa 39% i dezinhibicija sa 36%.

Sumanute ideje, halucinacije i euforija su se javljali sa niskom učestalošću u našoj kohorti obolelih od PSP.

4.3.3. Korelaciona analiza između različitih NPI domena

Pokazalo se da je ukupni NPI skor pod snažnim uticajem svih NPI supskorova. Uočena je značajna korelacija supskora apatije sa depresijom ($\rho=0,263$; $p=0,045$), dezinhibicijom ($\rho=0,463$; $p<0,001$), kao i sa aberantnim motornim ponašanjem ($\rho=0,258$; $p=0,049$). Pored apatije, depresija je značajno korelirala i sa anksioznošću ($\rho=0,440$; $p<0,001$). Dezinhibicija je bila pod snažnim uticajem svih drugih supskorova na NPI upitniku (sumanute ideje: $\rho=0,516$; $p<0,001$; halucinacije: $\rho=0,362$; $p=0,005$; agitacija: $\rho=0,745$; $p<0,001$; anksioznost: $\rho=0,274$; $p=0,036$; euforija: $\rho=0,612$; $p<0,001$; apatija: $\rho=0,463$; $p<0,001$; iritabilnost: $\rho=0,708$; $p<0,001$; aberantno motorno ponašanje: $\rho=0,703$; $p<0,001$), osim sa supskorom za depresiju.

4.3.4. Uticaj drugih parametara bolesti na ukupni NPI skor

U multivarijantnom regresionom modelu primenjenom na inicijalni (presečni) uzorak bolesnika, nekoliko motornih, kognitivnih i neuropsihijatrijskih varijabli imalo je značajan uticaj na ukupni NPI skor (Tabela 13). Nezavisne determinante povišenog ukupnog NPI skora bile su anksioznost, depresija, apatija, ukupni PSPRS skor, pojedini domeni ACE-R (pažnja/orijentacija,

fluentnost, vizuo-spacijalna orijentacija) i ukupni ACE-R skor, kao i DRS inicijacija/perseveracija domen.

4.3.5. Promene ispitivanih kliničkih varijabli tokom jednogodišnjeg perioda praćenja

U ovom delu ispitivanja, uključeno je svega 25 bolesnika sa PSP, od inicijalno regrutovanih 59. Promene u njihovim kliničkim, motornim, kognitivnim i neuropsihijatrijskim varijablama, prikazane su u Tabeli 14. Veliki ES skor ($ES > 0,80$) uočen je u motornoj (ukupni skor i supskorovi na PSPRS, UPDRS ukupni skor i UPDRS III, H&Y stadijum bolesti) i kognitivnoj sferi funkcionisanja (MMSE, DRS), dok su ACE-R i FAB pokazali manju senzitivnost na promene tokom perioda praćenja. Među korišćenim neuropsihijatrijskim parametrima, samo su ukupni skor na NPI i skor na AS, pokazali veliki ES.

Korišćenjem postepene multivarijantne regresione analize unatrag (*backward stepwise linear regression analysis*), ispitivan je uticaj promene različitih kliničkih varijabli (trajanje bolesti, H&Y stadijum, UPDRS ukupni skor, UPDRS III, HAMA, HAMD, MMSE, BDI-II, AS, PSPRS ukupni skor, ACE-R ukupni skor, FAB ukupni skor, DRS ukupni skor) na promenu ukupnog NPI skora kao zavisne varijable. U finalnom modelu ove analize, posle eliminacije varijabli koje nisu bile značajne kroz „*Backward stepwise*“ proces, nezavisni prediktori promene ukupnog NPI skora bili su promena H&Y stadijuma bolesti ($0,739 \pm 0,619$), HAMA ($0,261 \pm 2,895$), MMSE ($-1,521 \pm 1,648$) i ACE-R ukupni skor ($-3,826 \pm 7,761$) (Tabela 15).

Tabela 12. Srednje vrednosti skorova po domenima neuropsihijatrijskog upitnika u inicijalnoj kohorti obolelih od progresivne supranuklearne paralize, na nivou cele grupe i na nivou samo onih bolesnika koji su imali određene simptome (skor ≠0)

	Svi bolesnici (n=59)	Bolesnici sa prisutnim simptomima (skor ≠0)		Bolesnici sa skorom ≥4		
	Srednja vrednost ± SD	Srednja vrednost ± SD	n	% od uzorka	n	% od uzorka
Sumanute ideje	0,70 ± 2,14	4,56 ± 3,68	9	15	6	10
Halucinacije	0,24 ± 0,80	2,00 ± 1,41	7	12	2	3
Agitacija	1,95 ± 3,01	3,83 ± 3,26	30	51	14	24
Depresija	2,76 ± 2,82	3,62 ± 2,71	45	76	23	39
Anksioznost	1,78 ± 2,44	3,00 ± 2,53	35	59	13	22
Euforija	0,93 ± 2,07	3,44 ± 2,71	16	27	6	10
Apatija	7,06 ± 4,26	7,67 ± 3,85	54	92	46	78
Dezinhibicija	2,93 ± 3,63	5,00 ± 3,62	38	64	21	36
Iritabilnost	1,95 ± 3,03	3,71 ± 3,31	31	53	14	24
Aberantno motorno ponašanje	1,54 ± 2,63	3,03 ± 3,03	30	51	10	17
NPI ukupni skor	22,34 ± 20,26	22,72 ± 20,21	58	98	-	-

Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija; n=broj bolesnika; NPI=Neuropsihijatrijski upitnik

Tabela 13. Prediktori povišenog ukupnog skora na neuropsihijatrijskom upitniku kod 59 bolesnika sa progresivnom supranuklearnom paralizom: inicijalna kohorta bolesnika

Parametri	Multipla regresiona analiza		
	β	E	p
HAMA	1,643	0,473	0,001
HAMD	1,490	0,372	0,001
BDI-II	1,029	0,376	0,008
AS	1,430	0,353	0,001
PSPRS ukupni	0,851	0,314	0,009
ACE-R pažnja/orijentacija	-2,089	1,028	0,047
ACE-R fluentnost	-2,593	1,003	0,013
ACE-R vizuospacijalni	-0,050	0,861	0,021
ACE-R ukupni skor	-0,471	0,230	0,046
DRS inicijacije/perseveracije	-1,164	0,433	0,010

Zavisna varijabla: ukupni skor na neuropsihijatrijskom upitniku; β -nestandardizovani beta koeficijent; SE-standardna greška; podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost; statističko podešavanje vršeno je prema godinama, polu, trajanju bolesti, obrazovanju i Hoehn&Yahr stadijumu. UPDRS=Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; BDI-II=Beckova skala depresivnosti; AS=Skala apatije; MMSE=Mini-Mental test; PSPRS: Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; DRS=Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa.

Tabela 14. Srednje vrednosti različitih motornih, neuropsihijatrijskih i kognitivnih parametara tokom inicijalne faze ispitivanja i posle jednogodišnjeg perioda praćenja, sa „effect size“ (ES) skorovima kod 25 bolesnika sa progresivnom supranuklearnom paralizom: longitudinalna kohorta

Parametri	Inicijalna kohorta	Longitudinalna kohorta
H&Y stadijum		
Skor	3,6 (0,8)	4,3 (0,6)**
ES		1,17 (0,76, 1,59)
UPDRS ukupni skor		
Skor	74,3 (25,5)	91,1 (19,4)**
ES		1,01 (0,59, 1,42)
UPDRS III		
Skor	44,5 (11,9)	52,0 (9,8)**
ES		1,05 (0,64, 1,47)
HAMA		
Skor	7,0 (5,0)	7,4 (4,3)
ES		0,16 (-0,26, 0,57)
HAMD		
Skor	10,8 (5,4)	12,8 (4,0)*
ES		0,52 (0,11, 0,93)
MMSE		
Skor	24,8 (3,0)	23,0 (3,7)**
ES		-0,92 (-1,34, -0,50)
BDI-II		
Skor	11,8 (5,5)	14,2 (4,6)*
ES		0,55 (0,13, 0,96)
AS		
Skor	20,7 (8,2)	25,5 (7,0)**
ES		0,87 (0,45, 1,28)
PSPRS istorija bolesti		
Skor	10,1 (4,8)	12,7 (4,5)**
ES		0,88 (0,47, 1,29)
PSPRS kognicija		
Skor	5,1 (3,3)	7,2(3,5)**
ES		0,79 (0,37, 1,20)
PSPRS bulbarni		
Skor	3,6 (1,6)	4,6 (1,5)**
ES		0,85 (0,44, 1,26)
PSPRS okularni		
Skor	8,2 (3,2)	10,0 (3,3)**
ES		0,83 (0,42, 1,24)
PSPRS ekstremitet		
Skor	5,6 (1,4)	7,3 (2,5)**
ES		0,75 (0,34, 1,16)
PSPRS hod		
Skor	11,9 (4,6)	15,3 (3,7)**
ES		1,24 (0,82, 1,64)
PSPRS ukupni skor		
Skor	44,5 (15,1)	57,1 (15,2)**
ES		1,37 (0,96, 1,78)

ACE-R pažnja/orijentacija		
Skor	15,6 (2,0)	14,7 (2,8)*
ES		-0,46 (-0,88, -0,04)
ACE-R pamćenje		
Skor	18,7 (3,8)	17,7 (4,8)
ES		-0,23 (-0,65, 0,21)
ACE-R fluentnost		
Skor	5,7 (2,6)	5,6 (2,6)
ES		-0,04 (-0,45, 0,39)
ACE-R jezik		
Skor	23,0 (2,2)	22,5 (3,4)
ES		-0,18 (-0,61, 0,25)
ACE-R vizuospacijalni		
Skor	11,8 (3,1)	9,9 (3,1)**
ES		-0,74 (-1,17, -0,31)
ACE-R ukupni skor		
Skor	74,7 (9,5)	70,9 (13,5)*
ES		-0,49 (-0,92, -0,06)
FAB ukupni skor		
Skor	9,5 (3,7)	8,9 (3,7)
ES		-0,34 (-0,76, 0,08)
DRS pažnja		
Skor	30,4 (5,3)	27,3 (6,2)**
ES		-0,59 (-1,02, -0,16)
DRS inicijacije/perseveracije		
Skor	26,8 (5,5)	24,9 (6,2)*
ES		-0,45 (-0,88, -0,02)
DRS konstrukcija		
Skor	4,1 (1,6)	2,6 (1,8)**
ES		-0,93 (-1,41, -0,54)
DRS konceptualizacija		
Skor	30,6 (6,2)	26,9 (6,9)**
ES		-0,87 (-1,30, -0,43)
DRS pamćenje		
Skor	19,7 (3,6)	18,4 (4,6)*
ES		-0,49 (-0,93, -0,07)
DRS ukupni skor		
Skor	111,7 (17,4)	100,1 (22,1)**
ES		-0,88 (-1,31, -0,45)
NPI ukupni skor		
Skor	15,6 (13,0)	21,1 (14,8)**
ES		0,82 (0,41, 1,23)
NPI ukupni distress skor		
Skor	9,3 (6,5)	12,5 (7,5)**
ES		0,68 (0,27, 1,10)

Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti, sa standardnom devijacijom u zagradi

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Wilcoxon signed ranks test)

„Effect sizes“ (ES) vrednosti su prikazane sa intervalom poverenja od 95%; negativne ES vrednosti označavaju opadanje tog parametra. UPDRS=Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; BDI-

II=Beckova skala depresivnosti; AS=Skala apatije; MMSE=Mini-Mental test; PSPRS: Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije; DRS=Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa; NPI=neuropsihijatrijski upitnik.

Tabela 15. Prediktori pogoršanja ukupnog skora na neuropsihijatrijskom upitniku tokom jednogodišnjeg perioda praćenja kod 25 bolesnika sa progresivnom supranuklearnom paralizom

Parametri	β	SE	p
\bar{X} Hoen&Yahr	5,300	1,579	0,004
\bar{X} HAMA	0,920	0,359	0,020
\bar{X} MMSE	2,043	0,719	0,011
\bar{X} ACE-R ukupni	-0,504	0,146	0,003

Zavisna varijabla: promena ukupnog skora na neuropsihijatrijskom intervjuu (NPI) tokom jednogodišnjeg praćenja; β -nestandardizovani beta koeficijent; SE-standardna greška

\bar{X} : promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja

HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; MMSE=Mini-Mental test; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa.

4.4. Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P, nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance

4.4.1. Demografske i kliničke karakteristike u ispitivanim grupama

Uprkos činjenici da su oboleli od PSP-RS, u momentu uključivanja u ovaj deo našeg istraživanja, bili mlađe životne dobi i sa kraćim trajanjem bolesti u odnosu na PSP-P, njihov stepen funkcionalne onesposobljenosti (procenjivan UPDRS III, H&Y and PSPRS skalom) bio je približno isti. Kod svih obolelih od PSP, uočen je blag do umeren kognitivni deficit (srednja vrednost MMSE skora kod PSP-RS: $25,6 \pm 3,4$, kod PSP-P: $27,4 \pm 2,5$), kao i prisustvo bihevioralnih poremećaja u poređenju sa ZK. Međutim, oboleli od PSP-RS su, već na incijalnom testiranju imali veće kognitivno oštećenje u odnosu na PSP-P (Tabela 16). Tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja, u obe grupe obolelih uočena je značajna deterioracija motornih i kognitivnih simptoma (Tabela 16). Kod obolelih od PSP-RS uočava se značajno motorno pogoršanje na ukupnom UPDRS skor, UPDRS III, PSPRS i H&Y skali. Takođe, značajno pogoršanje evidentirano je i na kognitivnom planu (MMSE i ACE-R ukupni skor), uz povećano prisustvo bihevioralnih poremećaja i apatije (NPI i AS) (Tabela 16). S druge strane, kod obolelih od PSP-P uočava se pogoršanje motornih simptoma tokom vremena, uz pogoršanje globalnog kognitivnog statusa i nivoa apatije (Tabela 16).

Kada se uporedi stepen progresije kliničkih parametara u ova dva fenotipa, uočava se generalni trend veće progresije motornih i kognitivnih simptoma u PSP-RS u odnosu na PSP-P, koja dostiže statističku značajnost na nivou H&Y skale (Tabela 16).

Tabela 16. Progresija kliničkih parametara i parametara magnetne rezonance u PSP-RS i PSP-P tokom perioda praćenja

Demografski podaci	ZK	PSP-RS			PSP-P			P (ZK vs. PSP-RS)	P (ZK vs. PSP-P)
N	36	21			10			-	-
Starost na početku ispitivanja, godine	64,8±6,8	62,9 ± 6,5			68,6 ± 5,8			0,30	0,12
Pol (žene/muškarci)	21/15	16/5			4/6			0,25	0,48
Obrazovanje, godine	12,7±3,5	12,0 ± 2,8			10,9 ± 5,0			0,07	0,02
Starost na početku bolesti, godine	-	60,0 ± 6,4			63,6 ± 5,6			-	-
Interval između s1 i s2 (godine)	-	1,4 ± 0,7			1,6 ± 0,8			-	-
Motorni parametri		s1	s2	p (s1 vs s2)	s1	s2	p (s1 vs s2)	p	
UPDRS ukupni	-	67,6 ± 21,4	91,6 ± 18,9	< 0,001	66,8 ± 25,2	79,3 ± 29,2	0,010	0,237	
UPDRS III	-	39,1 ± 12,9	51,3±8,9	< 0,001	41,4 ± 13,1	45,9 ± 15,1	0,034	0,161	
Hoehn i Yahr stadijum	-	3,3 ± 0,8	4,3 ± 0,6	< 0,001	3,4 ± 0,9	3,7 ± 0,9	0,048	0,024	
PSPRS ukupni	-	41,1 ± 13,9	57,4 ± 13,4	< 0,001	45,0 ± 15,1	49,9 ± 20,1	0,045	0,747	
Kognitivni parametri									
MMSE	29,0±1	25,6 ± 3,4*	22,0 ± 4,6	0,001	27,4 ± 2,5	26,4±3,1	0,024	0,090	
ACE-R ukupni	91,6±5,9	75,9 ± 10,6*	67,2±12,5	0,009	78,2 ± 11,6*	77,4±9,2	0,725	0,152	
ACE-R pažnja	17,3±0,9	15,3 ± 1,9*	14,3±2,5	0,195	16,8 ± 1,9	16,4±3,0	0,567	0,897	
ACE-R fluentnost	11,0±1,8	6,1 ± 2,7*	5,1 ± 2,2	0,285	6,3 ± 3,8*	5,8±2,8	0,929	0,639	
ACE-R jezik	23,9±4,8	23,5 ± 1,6	22,3±2,9	0,106	22,8 ± 2,1	22,8±1,5	0,272	0,125	
ACE-R pamćenje	24,0 ± 2,6	18,7 ± 4,8*	16,2±3,7	0,084	20,0 ± 2,7	21,2±3,0	0,280	0,166	
ACE-R vizuospacijalni	14,5 ± 1,8	11,1 ± 2,0*	9,1±4,1	0,076	12,5 ± 2,6	12,6±2,7	0,077	0,319	
RAVLT neposredno	42,3 ± 3,8	30,9 ± 7,6*	22,5 ±	0,002	28,0±	-	-	0,116	

upamćivanje			10,6		10,4*			
RAVLT odloženo prisećanje	6,7 ± 0,8	3,8 ± 1,5*	-	-	4,0 ± 0,8*	-	-	-
FAB ukupni	16,6 ± 1,4	10,4 ± 4,0*	8,1 ± 3,9	0,056	11,3 ± 4,9*	9,4 ± 4,1	0,252	0,397
Psijatrijski parametri								
HAMA	5,3 ± 3,8	7,8 ± 6,1*	8,3 ± 5,3	0,465	9,6 ± 3,9*	9,7 ± 3,9	0,932	0,744
HAMD	6,3 ± 4,4	12,1 ± 7,1*	14,4 ± 6,7	0,065	10,1 ± 4,8*	12,0 ± 5,9	0,347	0,843
AS	4,2 ± 2,5	20,6 ± 8,7*	26,6 ± 7,6	< 0,001	20,3 ± 10,5*	24,7 ± 10,2	0,005	0,353
NPI	-	14,1 ± 11,3	24,9 ± 15,5	< 0,001	-	-	-	-
Normalizovana zapremina srednjeg mozga (mm³)	7,96 ± 0,73	6,71 ± 1,12*	6,43 ± 1,32	0,001	6,69 ± 0,3*	6,45 ± 0,3	0,047	0,491

Brojevi predstavljaju srednje vrednosti ± standardna devijacija; * $p < 0,05$ vs. zdrave kontrole na inicijalnom testiranju;

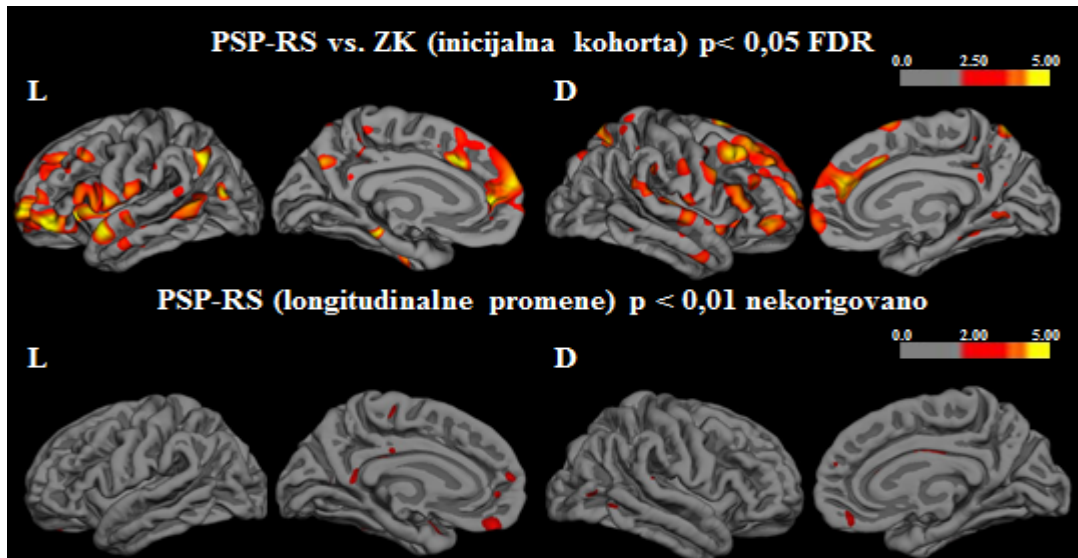
Skraćenice: - =podaci nisu dostupni; s1=inicijalno testiranje; s2=testiranje posle preioda praćenja; ZK=zdrave kontrole; PSP-RS=Richardson-ova forma progresivne supranuklearne paralize; PSP-P=parkinsona forma progresivne supranuklearne paralize; UPDRS=Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; BDI-II= Beckova skala depresivnosti; AS=Skala apatije; MMSE=Mini-Mental test; RAVLT=Rey-ov test verbalnog učenja; PSPRS=Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; DRS=Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa; NPI=neuropsijatrijski upitnik.

4.4.2. Merenje debljine korteksa

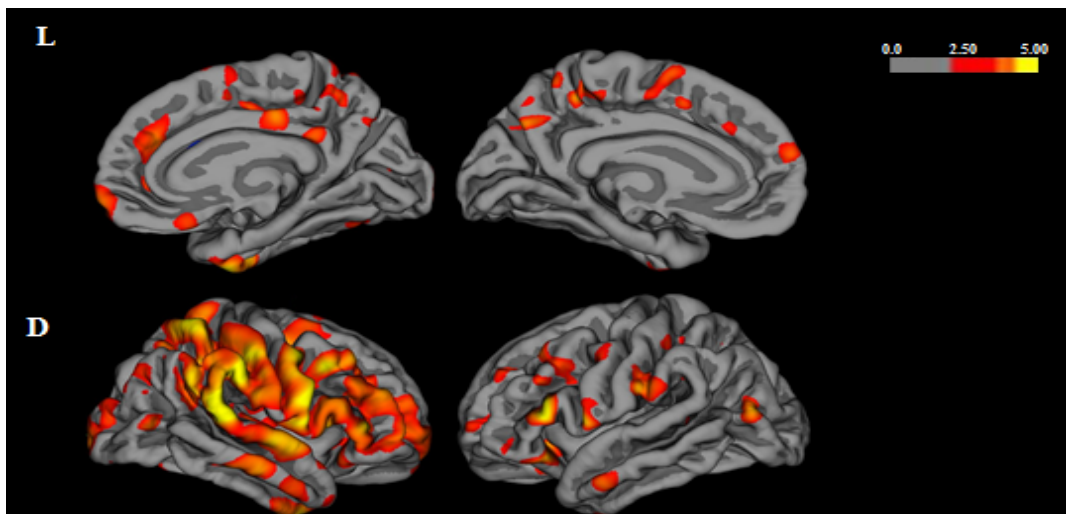
U inicijalnoj kohorti bolesnika, *vertex-by-vertex* analizom uočava se značajno oštećenje debljine korteksa u frontalnim regionima, kako kod PSP-RS (Slika 23), tako i kod PSP-P (Slika 24), u poređenju sa ZK. Regioni istanjenja korteksa uočavaju se i u temporo-parijetalnom režnju obostrano ($p < 0,05$ FDR). Prilikom poređenja ove dve grupe obolelih od PSP, nisu uočene značajne razlike u debljini korteksa.

U longitudinalnom ispitivanju, progresija istanjenja korteksa nije bila značajna kod obolelih od PSP-RS. Jedino se, pri analizi rezultata sa nekorigovanim pragom ($p < 0,01$), uočavaju mala polja smanjenja debljine korteksa u fronto-temporo-parijetalnim regionima obostrano (Slika 23).

Longitudinalna analiza obolelih od PSP-P nije bila moguća, s obzirom da su kod skoro polovine bolesnika bili prisutni artefakti snimanja na s2 T1 sekvenci.



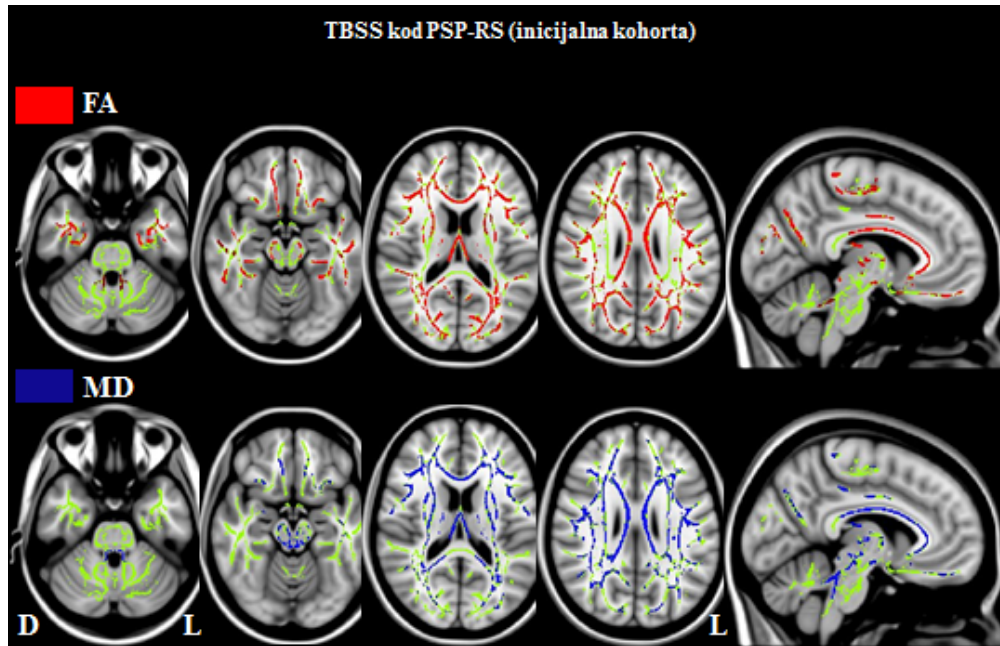
Slika 23. Debljina korteksa kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize Richardson-ovog tipa (PSP-RS). Gore: regioni kortikalnog istanjenja u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati predstavljaju „false-discovery rate“ (FDR), korigovano za multipla poređenja ($p < 0,05$ FDR). Dole: regioni longitudinalnih promena kortikalnog istanjenja (nekorigovani rezultati, $p < 0,01$). Skala boja prikazuje t-vrednosti. L= levo; D= desno.



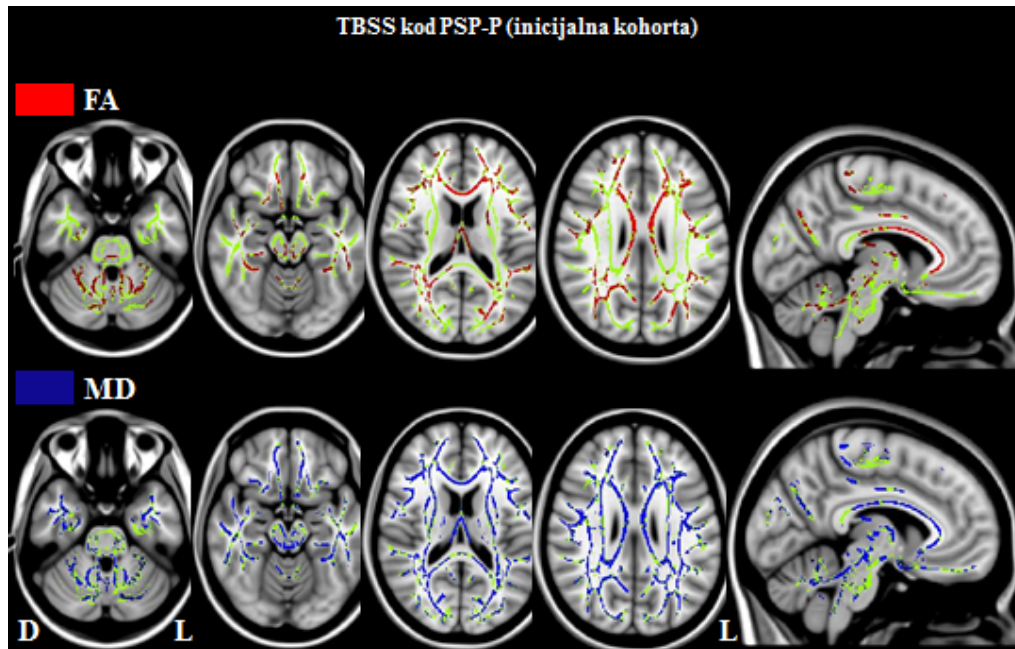
Slika 24. Debljina korteksa kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize parkinsonog tipa (PSP-P) u poređenju sa zdravim kontrolama. Rezultati predstavljaju „false-discovery rate“ (FDR), korigovano za multipla poređenja ($p < 0,05$ FDR). Skala boja prikazuje t-vrednosti. L= levo; D= desno.

4.4.3. Oštećenje bele mase

U poređenju sa ZK, bolesnici sa PSP-RS i PSP-P pokazuju značajno oštećenje BM, sa zahvatanjem glavnih infratentorijskih i supratentorijskih puteva (Slike 25 i 26). Međutim, kada se ova dva fenotipa PSP međusobno uporede, ne uočavaju se značajne razlike.



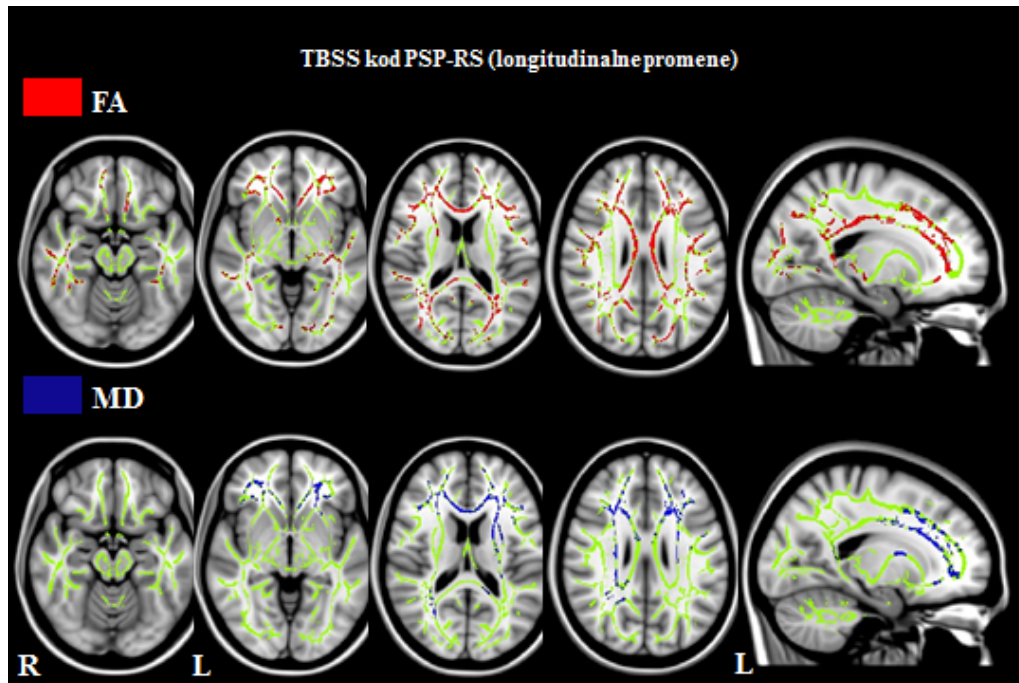
Slika 25. TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize Richardson-ovog (PSP-RS) u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK). Gore: smanjena frakciona anizotropija (FA) kod PSP-RS u poređenju sa ZK, prikazana je crvenom bojom. Dole: povišena srednja difuzivnost (MD) kod PSP-RS u poređenju sa ZK, prikazana je plavom bojom. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni (desno je desno) i prikazani za nivo značajnosti $p < 0,05$, korigovano za multiple komparacije. Skelet bele mase prikazan je zelenom bojom. L= levo; D= desno.



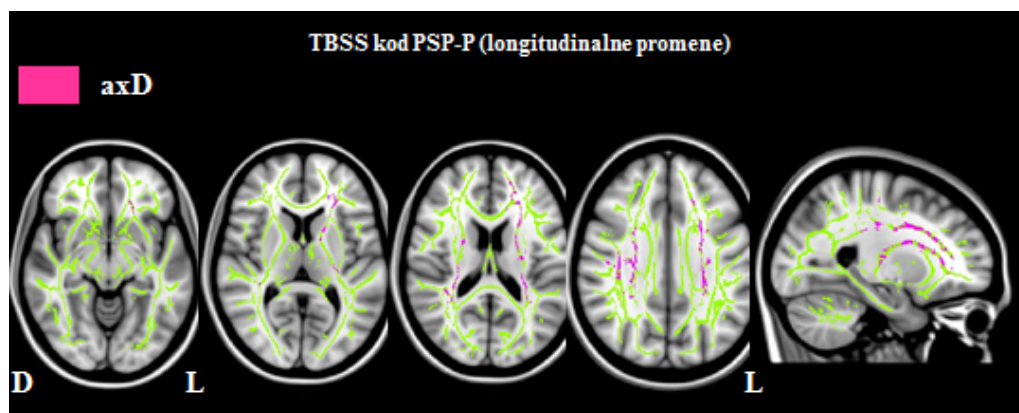
Slika 26. TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize parkinsonog tipa (PSP-P), u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK). Gore: smanjena frakciona anizotropija (FA) kod PSP-P u poređenju sa ZK, prikazana je crvenom bojom. Dole: povišena srednja difuzivnost (MD) kod PSP-P u poređenju sa ZK, prikazana je plavom bojom. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni (desno je desno) i prikazani za nivo značajnosti $p < 0,05$, korigovano za multiple komparacije. Skelet bele mase prikazan je zelenom bojom. L= levo; D= desno.

Tokom vremena praćenja, uočava se značajna progresija oštećenja BM u obe grupe bolesnika. Kod obolelih od PSP-RS, povišene vrednosti MD, axD i raD, uz smanjenje vrednosti FA uočavaju se u supratentorijalnim putevima BM, poput korpusa kalozuma i u većini asocijativnih puteva, uključujući parahipokampalni trakt, forniks, cingulum, gornji i donji longitudinalni fascikulus (GLF i DLF), donji fronto-okcipitalni fascikulus (DFOF) i *fasciculus uncinatus* (UcF). U infratentorijalnim putevima BM, nisu uočene značajne promene (Slika 27).

U grupi obolelih od PSP-P, TBSS analizom se uočava povećanje axD u kolenu korpusa kalozuma, kortikospinalnom traktu, GLF obostrano, levoj prednjoj talamusnoj radijaciji, levom prednjem delu DFOF i levom UcF (Slika 28).



Slika 27. Longitudinalna TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize Richardson-ovog tipa (PSP-RS). Gore: smanjena frakciona anizotropija (FA) kod PSP-RS, prikazana je crvenom bojom. Dole: povišena srednja difuzivnost (MD) kod PSP-RS, prikazana je plavom bojom. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni (desno je desno) i prikazani za nivo značajnosti $p < 0,05$, korigovano za multiple komparacije. Skelet bele mase prikazan je zelenom bojom. L= levo; D= desno.



Slika 28. Longitudinalna TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize parkinsonog tipa (PSP-P). Putevi bele mase koji pokazuju povišenu aksijalnu difuzivnost (axD), prikazani su roze bojom. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni (desno je desno) i prikazani za nivo značajnosti $p < 0,05$, korigovano za multiple komparacije. Skelet bele mase prikazan je zelenom bojom. L= levo; D= desno.

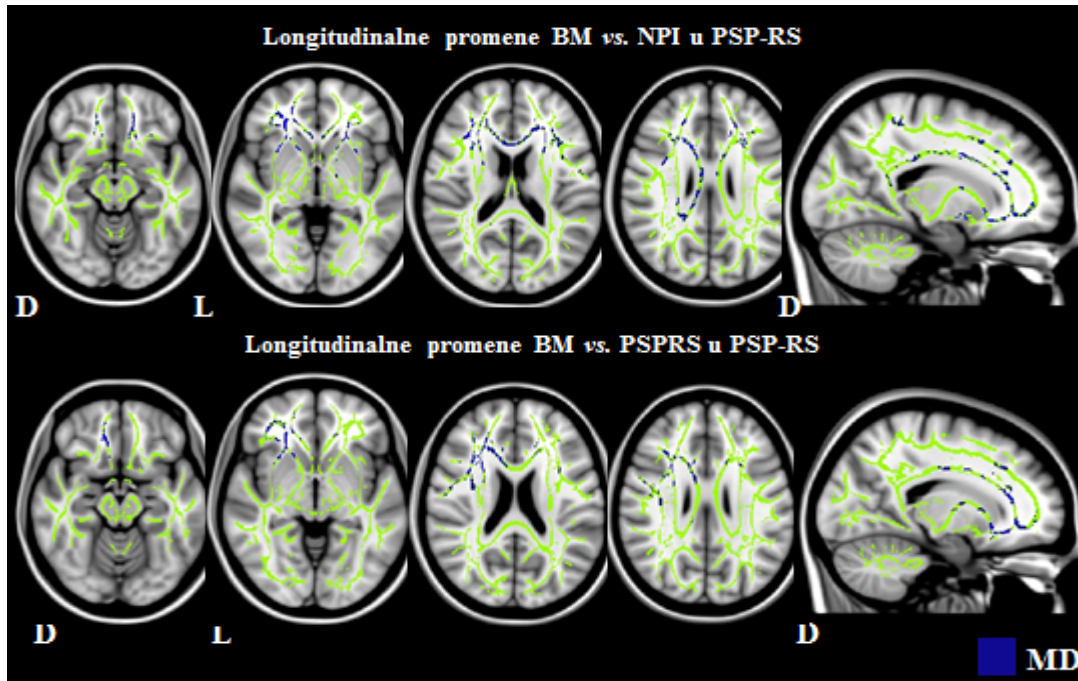
4.4.4. Volumen srednjeg mozga

U obe grupe ispitanika (PSP-RS i PSP-P) pokazano je značajno smanjenje volumena srednjeg mozga u poređenju sa ZK ($p < 0,05$, usklađeno prema starosti). Takođe, tokom vremena praćenja, u obe grupe ispitanika postoji značajna progresija moždanog oštećenja na nivou srednjeg mozga ($p < 0,05$ FDR) (Tabela 16).

4.4.5. Kliničko-anatomske korelacije

Pri ispitivanju korelacija progresije kortikalnog oštećenja sa progresijom kliničkih parametara, nije uočena statistička značajnost.

S druge strane, TBSS analiza ukazuje da kliničko pogoršanje kod obolelih od PSP-RS, koje se uočava na PSPRS skali, korelira sa povećanjem MD u kolenu korpusa kalozuma, desnim putevima BM, poput prednje radijacije talamusa, prednjeg dela DFOF, UcF i GLF, (Slika 29). Dodatno, psihijatrijski i bihejvioralni poremećaji, mereni NPI upitnikom, povezani su sa padom FA i povećanjem MD u kolenu korpusa kalozuma i desnim putevima BM, uključujući prednju radijaciju talamusa, prednji deo DFOF i UcF. Promena ukupnog NPI skora, korelirala je i sa povećanjem MD u kontralateralnim putevima BM, telu i spleniumu korpusa kalozuma, desnom GLF, levom koritkospinalnom putu, kao i na nivou kapsule eksterne obostrano (Slika 29). U grupi obolelih od PSP-P nisu uočene značajne korelacije između promena u putevima BM i kliničke progresije.



Slika 29. Korelacije između longitudinalnih promena TBSS (Tract-based spatial statistics) parametara i parametara kliničke progresije kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize Richardson-ovog tipa (PSP-RS). Gore: korelacija između povećanja srednje difuzivnosti (MD) i progresije na upitniku za neuropsihijatrijski intervju (NPI). Dole: korelacija između povećanja srednje difuzivnosti (MD) i progresije na skali za procenu PSP (PSPRS). Povišena srednja difuzivnost (MD) kod PSP-RS, prikazana je plavom bojom. Rezultati su postavljeni preko Montreal Neurological Institute obrasca u neurološkoj konvenciji u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni (desno je desno) i prikazani za nivo značajnosti $p < 0,05$, korigovano za multiple komparacije. Skelet bele mase prikazan je zelenom bojom. L= levo; D= desno.

Na osnovu rezultata TBSS analize, primenili smo ROI metodu u analizi glavnih frontalnih puteva BM, kod obolelih od PSP-RS. Motorna progresija kod obolelih od PSP-RS, merene kroz H&Y skalu, korelirala je sa smanjenjem vrdnosti FA ($r: -0,45$) i povećanjem MD ($r: 0,58$) u desnim medio-frontalnim putevima BM, kao i povećanjem MD u desnom GLF ($r: 0,60$), levim medio-frontalnim putevima BM ($r: 0,58$), desnim DLF/DFOF ($r: 0,62$), i "frontalnoj BM u celini" ($r: 0,53$); porast u ukupnom UPDRS skor, povezan je sa povećanjem MD u desnoj ($r: 0,46$) i levoj ($r: 0,44$) medio-frontalnoj BM, desnom GLF ($r: 0,58$), "frontalnoj BM u celini" ($r: 0,49$) i desnim DLF/DFOF ($r: 0,50$); promena motornog skora na UPDRS-III korelirala je sa povećanjem MD u desnim DLF/DFOF ($r: 0,57$), desnim ($r: 0,47$) i levim GLF ($r: 0,51$), kao i u medio-frontalnoj BM ($r: 0,49$); pogoršanje na PSPRS povezano je sa povećanjem MD u desnoj medio-frontalnoj BM ($r: 0,68$), (Tabela 17).

Kognitivno osiromašenje, mereno MMSE, korelira sa povećanjem MD u desnom ($r: -0,60$) i levom ($r: -0,46$) GLF, desnoj ($r: -0,49$) i levoj ($r: -0,45$) medio-frontalnoj BM (Tabela 17).

Konačno, progresija oštećenja struktura srednjeg mozga kod obolelih od PSP-RS, povezana je sa kognitivnom deterioracijom merenom MMSE ($r=0,71$), dok se kod obolelih od PSP-P povezana sa motornim pogoršanjem merenim UPDRS III ($-0,73$).

Tabela 17. Korelacije između promena u frontalnim putevima bele mase i parametara kliničke progresije kod obolelih od Richardson-ove forme progresivne supranuklearne paralize

Frontalni putevi bele mase	DT-p	Kliničke skale	Spearman rho	
Desni medijalni frontalni trakt	MD	PSPRS	0,68	
	MD FA	H&Y	0,58	
			-0,45	
	MD	UPDRS ukupni	0,49	
			UPDRS III	0,46
			MMSE	-0,60
MD FA	NPI	0,71		
		-0,83		
Levi medijalni frontalni trakt	MD	H&Y	0,58	
		UPDRS III	0,44	
		MMSE	-0,45	
		NPI	0,89	
Desni GLF	MD	H&Y	0,60	
		UPDRS ukupni	0,47	
		UPDRS III	0,58	
		MMSE	-0,60	
	FA	NPI	-0,76	
Levi GLF	MD	UPDRS III-motor	0,51	
		MMSE	-0,46	
		NPI	0,75	
Desni DLF/DFOF	MD	H&Y	0,62	
		UPDRS ukupni	0,57	
		UPDRS III	0,50	
Frontalna bela masa u celini	MD	H&Y	0,53	
		UPDRS III	0,49	
	MD FA	NPI	0,74	
			-0,79	
Koleno korpusa kalozuma	MD FA	NPI	0,93	
			-0,86	

Telo korpusa kalozuma	MD	0,77
Desna kapsula interna-prednji krak	FA	-0,71

Skraćenice: DT-p: difuzioni tenzor parametri; FA: frakciona anizotropija; MD: srednja difuzivnost; GLF=gornji longitudinalni fascikulus; DFOF= donji fronto-okcipitalni fascikulus; DLF= donji longitudinalni fascikulus; H&Y: stadijum Hoeh-ove i Yahr-a; MMSE= Mini-Mental test; NPI=neuropsihijatrijski upitnik; PSP-RS=Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; UPDRS= Unifikovana skala za procenu Prakinsonove bolesti.

4.5. Ispitivanje kvaliteta života i determinanti koje utiču na njegovo pogoršanje u PSP i

MSA-P

4.5.1. Ispitivanje kvaliteta života i determinanti njegovog pogoršanja kod obolelih od PSP

Ispitivanje kvaliteta života u PSP inicijalno je obuhvatalo 46 bolesnika, čije su demografske i kliničke karakteristike prikazane u Tabeli 18.

Tabela 18. Demografske i kliničke karakteristike obolelih od PSP koji su uključeni u inicijalnu studiju ispitivanja kvaliteta života (n=46)

Varijable	Medijana	Opseg
Pol		
muški	27	np
ženski	19	np
Starost (godine)	67,5	52-81
Starost na početku bolesti (godine)	63,5	49-80
Trajanje bolesti (godine)	3	1-8
Hoehn i Yahr stadijum bolesti	4	2-5
PSPRS bulbarni	3,8	0-6
PSPRS okulomotorni	8,3	1-15
PSPRS ekstremitet	8,4	3-8

PSPRS hod	12,1	4-19
PSPRS ukupni	45,6	18-77
HAMD	11	2-31
HAMA	7	0-25
AS	21	5-37
ACE-R ukupni s	74	42-92
FAB ukupni	11	2-16
NPI ukupni	14	0-118
NPI distres	8	0-40

np: nije primenljivo; PSPRS: Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; AS: Skala apatije; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije; NPI= Neuropsihijatrijski upitnik.

4.5.1.1. Analiza fizičke komponente kvaliteta života

Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji PCS skora na SF-36 skali kvaliteta života, prikazana je u Tabeli 19. Pol, kao nezavisna varijabla, analiziran je u okviru prvog bloka (Model 1) nezavisnih varijabli. Pokazano je da pol učestvuje sa 12% u objašnjenju varijanse PCS skora ($p < 0,05$). Kada se ovom modelu dodaju kliničke/motorne varijable (Model 2), uočava se porast procenta kojim se može objasniti 29% varijanse PCS skora. Dalje, dodavanjem psihijatrijskih i kognitivnih parametara u treći blok nezavisnih varijabli (Model 3) moguće je objasniti dodatnih 27% varijanse PCS skora ($p < 0,05$). Finalni model hijerarhijske analize ukazuje da pol, klinički/motorni parametri, psihijatrijske i kognitivne skale, zajedno doprinose objašnjenju 68% varijanse PCS skora kvaliteta života. Od svih nezavisnih varijabli koje su uključene u finalni model, samo je apatija, merena skorom na AS, pokazala statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost prema PCS skor (p<0,05). Ženski pol je takođe pokazao značajnu negativnu prediktivnu vrednost, ali samo na nivou analize prvog bloka varijabli (Model 1).

4.5.1.2. Analiza mentalne komponente kvaliteta života

Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji MCS skora na SF-36 skali kvaliteta života, prikazana je u Tabeli 20. Pol je u ovom modelu učestvovao sa svega 3% u objašnjenju varijanse MCS skora. Kliničke/motorne varijable objasnile su dodatnih 49% varijanse zavisne varijable, dok su psihijatrijski i kognitivni parametri povećali procenat objašnjenja varijanse MCS skora za 21. Na nivou finalnog modela, izabrane varijable su odražavale 73% varijanse MCS skora kvaliteta života.

Kao i u prethodnoj analizi, u kojoj je PCS skor posmatran kao nezavisna varijabla, AS skor se i ovde pokazao kao statistički značajan negativni prediktor MCS skora kvaliteta života na SF-36 skali. Takođe, veća starost u momentu početka bolesti se pokazala kao značajan pozitivni prediktor MCS skora u drugom bloku varijabli (Model 2) ove hijerarhijske regresione analize.

4.5.1.3. Promena kvaliteta života na SF-36 skali kod obolelih od PSP tokom jednogodišnjeg praćenja

Ovim delom ispitivanja, koje je podrazumevalo ponovnu evaluaciju kvaliteta života nakon jednogodišnjeg perioda praćenja, obuhvaćeno je 28 obolelih od PSP. Od inicijalno regrutovanih 46 bolesnika, 3 bolesnika su preminula, njih 9 nije bilo u stanju da nastavi sa ispitivanjem zbog težine bolesti, dok je preostalih 6 povuklo informisani pristanak ili se nisu odazvali pozivu za dalje učešće u studiji.

Za analizu veličine promene kvaliteta života tokom jednogodišnjeg praćenja, na nivou ukupnog skora na SF-36 skali, kao i na nivou definisanih domena ove skale, korišćena je ES statistička metoda (Tabela 21). Statistički značajno opadanje kvaliteta života uočeno je u sledećim domenima SF-36 skale: PF, VT, SF i RE, kao i u oba kompozitna skora (PCS i MCS). Umeren ES skor (0,50-0,79) registrovan je kod oba kompozitna skora SF-36 skale (PCS i MCS). Veliki ES skor ($\geq 0,80$) uočen je za ukupni SF-36 skor, kao i za PF, VT i SF supskorove, sa najvećim ES skorom (-0,99) dobijenim u domenu SF.

Tabela 19. Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji PCS kompozitnog skora kod obolelih od PSP

Varijable	Model 1			Model 2			Model 3		
	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β
Pol	-9,29	4,03	-0,35*	-8,27	4,08	-0,32	1,11	4,37	0,04
Starost na početku bolesti				0,42	0,32	0,23	0,02	0,36	0,01
Trajanje bolesti				0,14	1,29	0,02	-0,31	1,38	-0,04
Hoehn i Yahr stadijum bolesti				-11,81	6,85	-0,57	-1,49	7,07	-0,07
PSPRS bulbarni				-1,21	2,37	-0,13	-0,29	2,37	-0,03
PSPRS okulomotorni				1,87	1,22	0,44	1,24	1,16	0,29
PSPRS ekstremitet				0,36	1,79	0,04	3,12	2,04	0,33
PSPRS hod				0,74	1,30	0,21	-0,68	1,25	-0,20
PSPRS ukupni				-0,31	0,52	-0,31	-0,33	0,56	-0,33
HAMA							-0,46	0,71	-0,18
HAMD							-0,19	0,55	-0,09
AS							-0,87	0,34	-0,57*
ACE-R ukupni							0,28	0,26	0,28
FAB ukupni							-0,43	0,78	-0,13
NPI ukupni							0,12	0,30	0,22

NPI distres			0,85 0,72 0,58
R ²	0,12	0,41	0,68
F za promenu u R ²	5,30*	1,74	2,68*

* $p < 0,05$; PSPRS=Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; AS: Skala apatije; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije; NPI= Neuropsihijatrijski upitnik.

Tabela 20. Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji MCS kompozitnog skora kod obolelih od PSP

Varijable	Model 1			Model 2			Model 3		
	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β
Pol	-7,03	6,54	-0,17	-6,65	5,68	-0,17	-5,22	6,24	0,13
Starost na početku bolesti				0,94	0,45	0,34*	0,54	0,48	0,20
Trajanje bolesti				-0,29	1,80	-0,03	-0,18	1,96	-0,02
Hoehn & Yahr stadijum bolesti				-19,15	9,54	-0,60	-7,11	10,09	-0,22
PSPRS bulbarni				2,92	3,31	0,21	3,23	3,38	0,23
PSPRS okulomotorni				2,38	1,70	0,37	2,19	1,65	0,34
PSPRS ekstremitet				-0,37	2,49	-0,03	5,13	2,91	0,35
PSPRS hod				2,30	1,81	0,43	0,85	1,78	0,16
PSPRS ukupni				-1,27	0,72	-0,83	-1,32	0,80	-0,86
HAMA							-1,22	1,01	-0,32

HAMD			0,14 0,78 0,04
AS			-1,04 0,48 -0,45*
ACE-R ukupni			0,44 0,37 0,29
FAB ukupni			-0,01 1,11 0,01
NPI ukupni			0,70 0,42 0,79
NPI distress			-0,46 1,02 -0,20
R ²	0,03	0,52**	0,73*
F za promenu u R ²	1,15	3,66**	2,41*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; PSPRS=Skala za procenu progresivne supranuklearne paralize; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; AS: Skala apatije; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije; NPI= Neuropsihijatrijski upitnik.

Tabela 21. Srednje vrednosti skorova kvaliteta života tokom inicijalne faze ispitivanja i posle jednogodišnjeg perioda praćenja, sa „effect size“ (ES) skorovima kod 28 bolesnika sa PSP

SF-36 domen		Inicijalna faza	Posle jednogodišnjeg praćenja
Fizičko funkcionisanje	Skor	25,4 (25,1)	11,6 (19,3)**
	ES		-0,83 (-1,18, -0,48)
Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti	Skor	3,6 (14,8)	0,9 (4,7)
	ES		-0,24 (-0,78, -0,31)
Telesni bol	Skor	80,5 (23,4)	79,5 (25,6)
	ES		-0,04 (-0,42, 0,34)
Opšte zdravlje	Skor	36,6 (16,1)	33,05 (10,7)
	ES		-0,32 (-0,76, 0,13)
Vitalnost	Skor	29,5 (19,3)	18,6 (13,2)**
	ES		-0,80 (-1,17, -0,42)
Emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti	Skor	29,8 (38,8)	10,7 (31,5)**
	ES		-0,48 (-0,78, -0,18)
Socijalno funkcionisanje	Skor	36,2 (29,1)	16,1 (20,9)**
	ES		-0,99 (-1,37, -0,62)
Mentalno zdravlje	Skor	55,7 (17,8)	51,1 (15,0)
	ES		-0,29 (-0,63, -0,06)
Fizički kompozitni skor	Skor	36,5 (14,9)	31,3 (11,1)**
	ES		-0,52 (-0,92, -0,12)
Mentalni kompozitni skor	Skor	37,8 (22,4)	24,1 (17,5)**
	ES		-0,78 (-1,09, -0,46)
Ukupni SF-36 skor	Skor	37,1 (17,7)	27,7 (12,6)**
	ES		-0,82 (-1,17, -0,47)

ES: „effect size“; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Skorovi su prikazani kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom u zagradi; ES skorovi su prikazani sa 95% intervalom poverenja; negativna vrednost ES skora predstavlja opadanje kvaliteta života

4.5.2. Ispitivanje kvaliteta života i determinanti njegovog pogoršanja kod obolelih od MSA-P

Ispitivanje kvaliteta života u MSA-P inicijalno je obuhvatalo 45 bolesnika. Demografske i kliničke karakteristike ovih bolesnika, kao i 150 obolelih od PB, koji su u ovom ispitivanju služili kao kontrolna grupa, prikazane su u Tabeli 22.

Tabela 22. Demografske i kliničke karakteristike obolelih od MSA-P i PB

Varijable ^a	MSA-P		PB	
	n=45	Opseg	n=150	Opseg
Pol				
muški	18	np	86	np
ženski	27	np	64	np
Starost (godine)	57,4±6,8	40-72	62,6±9,4	25-82
Trajanje bolesti (godine)	3,3±1,7	1-8	8,1±5,8	0-30
Hoehn i Yahr stadijum	3,5±2,5	2-5	2,5±0,5	1,0-3,5
UPDRS ukupni skor	76,9±21,8	29-120	75,4±28,9	15-145
HAMD	15,0±7,6	1-28	13,2±8,8	1-60
HAMA	11,1±5,7	2-23	7,4±6,7	0-35
UMSARS I	22,9±8,3	9-39	np	np
UMSARS II	24,2±6,7	10-37	np	np
UMSARS IV	3,2±1,0	1-5	np	np
SCOPA-AUT ukupni skor	23,7±7,3	8-39	np	np

^a Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti \pm standardne devijacije, izuzev za pol; np=nije primenljivo; UPDRS=Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; UMSARS= Inifikovana skala za procenu multiple sistemske atrofije; SCOPA-AUT= Upitnik za ispitivanje autonomnih simptoma.

4.5.2.1. Poređenje kvaliteta života kod obolelih od MSA-P i PB

U Tabeli 23 su prikazane srednje vrednosti za 8 domena SF-36 upitnika, za njihove kompozitne skorove (PCS i MCS), kao i za ukupni SF-36 skor, kod obolelih od MSA-P i PB. U cilju poređenja skorova specifičnih za odgovarajuće domene SF-36 skale, između navedene dve grupe bolesnika, korišćen je multivarijantni opšti linearni model (GLM). Nakon izvršenog statističkog podešavanja prema starosti, dužini trajanja bolesti, H&Y stadijumu bolesti, ukupnom skor na UPDRS skali, HAMA i HAMD skalama, prosečne vrednosti skorova za svaki od 8 SF-36 domena, osim za telesni bol (BP), bile su niže u grupi obolelih od PB ($p < 0,05$). Najveća razlika od skoro 30 bodova, uočena je u RP domenu (0,6 naspram 30,5, $p < 0,001$). Kod obolelih od MSA-P, razlike u supskorovima na PF i VT su dostigle statističku značajnost, dok je skor za BP bio statistički značajno veći u grupi bolesnika sa PB. U skladu sa navedenim rezultatima, oba kompozitna skora, kao i ukupni SF-36 skor, su takođe bili statistički značajno manji kod MSA-P, u poređenju sa kontrolnom grupom obolelih od PB.

Tabela 23. Srednji T skorovi za različite SF-36 domene kod obolelih od MSA-P i PB

SF-36 domeni ^a	MSA-P		PB		F ^b	p ^b
	n=45	Opseg	n=150	Opseg		
Fizičko funkcionisanje	25,1±22,2	0-80	46,3± 32,2	0-100	16,5	<0,001
Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti	0,6±3,7	0-25	30,5±30,8	0-100	24,4	<0,001
Telesni bol	74,3±27,7	0-100	63,2±32,5	0-100	4,0	0,046
Opšte zdravlje	36,3±10,4	10-55	37,7±18,2	5-85	0,1	0,892
Vitalnost	27,4±16,0	10-65	41,7±16,6	0-85	6,2	0,014
Socijalno funkcionisanje	41,4±24,5	0-87,5	58,8±32,7	0-100	1,6	0,212
Emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti	35,6±45,7	0-100	62,0±42,5	0-100	1,8	0,178
Mentalno zdravlje	50,9±18,3	24-84	61,2±16,4	16-92	0,2	0,689
Fizički kompozitni skor (PCS)	34,1±12,6	8,7-56,2	44,4±22,3	5-95	7,7	0,006

Mentalni kompozitni skor (MCS)	38,8±22,6	6-78,5	55,9±20,8	10,5-91,2	4,2	0,042
Ukupni SF-36 skor	36,5±16,1	8,6-67,4	50,2±19,5	9,6-90,5	8,8	0,003

^a Brojevi u tabeli predstavljaju srednje vrednosti \pm standardne devijacije; veće vrednosti označavaju bolji kvalitet života; statistički značajne vrednosti su podebljane u tabeli

^b GLM: multivarijantni opšti linearni model sa F i p vrednostima (kovarijate: pol, starost, trajanje bolesti, stadijum Hoehn-ove i Yahr-a, UPDRS ukupni, HAMA i HAMD)

4.5.2.2. Faktori koji utiču na narušen HRQoL u MSA-P

Skorovi na UMSARS I, II i IV, UPDRS III, ukupni skor na UPDRS, kao i stadijum bolesti prema HY skali, su negativno korelisali sa PCS (prema napred navedenom redosledu: $r = -0,714$, $r = -0,660$, $r = -0,713$, $r = -0,633$, $r = -0,724$ i $r = -0,683$). Takođe, snažna negativna korelacija se uočava i kod MCS sa svakom od prethodno pomenutih varijabli (r u opsegu od $-0,730$ to $-0,596$), kao i sa nekoliko neuropsihijatrijskih parametara, poput HAMD, HAMA, AS, ukupnog NPI skora i skora na NPI distres skali (prethodno definisati skracenicu) (prema redosledu navedenih varijabli: $r = -0,737$, $r = -0,760$, $r = -0,637$, $r = -0,896$, $r = -0,722$, and $r = -0,722$). SCOPA-AUT skor i dužina trajanja bolesti su pokazali umerenu korelaciju sa oba kompozitna skora SF-36 skale (r od $-0,550$ do $-0,351$), dok sa kognitivnim varijablama koje su korišćene u ispitivanju, nisu nađene značajne korelacije.

Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji ukupnog skora na SF-36 skali kvaliteta života, prikazana je u Tabeli 24. Pokazano je da pol, kao nezavisna varijabla u okviru prvog modela, učestvuje sa 13 % u objašnjenju varijanse ukupnog SF-36 skora ($p < 0,05$). Kada se ovom modelu dodaju kliničke/motorne varijable (Model 2), uočava se porast procenta objašnjenja varijanse za 55% ($p < 0,01$). Dalje, dodavanjem psihijatrijskih i kognitivnih parametara u treći blok nezavisnih varijabli (Model 3), moguće je objasniti dodatnih 13% varijanse ukupnog SF-36 skora ($p < 0,05$). Konačno, SCOPA-AUT u četvrtom bloku hijerarhijske regresione analize, učestvuje sa 3% u objašnjenju varijanse zavisne varijable ($p < 0,05$). Finalni model hijerarhijske analize ukazuje da pol, klinički/motorni parametri, psihijatrijske i kognitivne skale, kao i autonomni simptomi, zajedno doprinose objašnjenju 84% varijanse ukupnog SF-36 skora kod MSA-P. Od svih nezavisnih varijabli koje su korišćene u finalnom modelu, kasniji početak bolesti i veći skor na SCOPA-AUT, su pokazali pozitivnu prediktivnu vrednost, dok je

UMSARS IV skor pokazao statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost ($p < 0,05$). Ženski pol je takođe pokazao značajnu negativnu prediktivnu vrednost, ali samo na nivou analize prva dva bloka varijabli (Model 1 i 2).

Tabela 24. Hijerarhijska regresiona analiza varijabli koje učestvuju u predikciji ukupnog SF-36 skora kod obolelih od MSA-P

Varijable	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4			
	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β	B	SE (B)	β	
Pol	-11,08	4,67	-0,36^a	-8,14	3,31	-0,26^a	-6,79	3,56	-0,22	-5,08	3,43	-0,16	
Starost na početku bolesti				0,75	0,26	0,34^b	0,47	0,25	0,21	0,54	0,24	0,24^a	
Trajanje bolesti				1,39	1,33	0,14	-	-0,38	1,34	-0,04	-0,28	1,25	-0,03
Hoehn i Yahr stadijum				4,82	4,19	-0,29		-3,18	4,02	-0,20	-2,15	3,79	-0,13
UMSARS I				-0,42	0,54	-0,22		-0,36	0,51	-0,19	-0,66	0,50	-0,35
UMSARS II				-0,02	0,53	-0,01		0,44	0,54	0,18	0,62	0,51	0,26
UMSARS IV				-5,10	3,25	-0,32		-4,94	3,09	-0,31	-5,87	2,93	-0,37^a
HAMA							-0,23	0,46	-0,09	-0,44	0,45	-0,17	
HAMD							-0,19	0,42	-0,10	-0,32	0,40	-0,16	
AS							-0,20	0,27	-0,10	-0,19	0,26	-0,09	
ACE-R ukupni skor							-0,16	0,31	-0,08	-0,04	0,30	0,02	
FAB ukupni skor							0,27	0,91	0,04	0,25	0,85	0,04	
NPI ukupni skor							-0,04	0,36	-0,02	0,05	0,35	0,04	
NPI distres skor							-0,68	0,88	-0,19	-0,82	0,83	-0,23	
SCOPA-AUT ukupni skor										0,52	0,24	0,25^a	

R ²	0,13	0,68	0,81	0,84
F za promenu u R ²	5,63^a	9,53^b	2,43^a	4,60^a

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; UMSARS=Unifikovana skala za procenu multiple sistemske atrofije; HAMD=Hamiltonova skala za procenu depresije; HAMA=Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; AS=Skala apatije; ACE-R=Revidirana verzija Addenbrookes-ovog testa; FAB=Test za ispitivanje frontalne kognitivnr disfunkcije; NPI: Neuropsihijatrijski upitnik; SCOPA-AUT= Upitnik za ispitivanje autonomnih simptoma.

4.5.2.3. Promena kvaliteta života na SF-36 skali kod obolelih od MSA-P tokom jednogodišnjeg praćenja

Obzirom na rapidno-progresivan tok bolesti, od 45 inicijalno regrutovanih bolesnika, samo 27 je bilo dostupno za ponovnu evaluaciju kvaliteta života nakon godinu dana praćenja (prosečno vreme praćenja 12,5 meseci; opseg: 11,4-16,7 meseci). Analizom razloga za osipanje uzorka, ustanovili smo da su 3 bolesnika preminula, njih 10 nije bilo u mogućnosti da se odazove ispitivanju zbog uznapredovalih simptoma bolesti, dok je njih 5 povuklo informisani pristanak ili je izgubljen dalji kontakt sa njima.

Promene HRQoL kod 27 bolesnika sa dijagnozom MSA-P, tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, prikazane su u Tabeli 25. Statistički značajno opadanje kvaliteta života ($p < 0,05$) uočeno je u sledećim SF-36 domenima: PF, VT, RE, kao i za oba kompozitna skora (PCS: $p < 0,05$ i MCS: $p < 0,01$) i za ukupni SF-36 skora ($p < 0,01$). Analizom veličine promena u HRQoL, ni u jednoj od varijabli nije uočen veliki ES skor ($\geq 0,80$). Umeren ES skor (0,50-0,79) registrovan je za RE domen, MCS i ukupni SF-36 skor. Za sve druge domene SF-36 skale i za PCS, registrovan je samo mali ES skor (0,20-0,49). S druge strane, promena skora na UMSARS I skali, koja se odnosi na aktivnosti svakodnevnog života (inicijalni skor: $35,2 \pm 16,5$; skor nakon jednogodišnjeg praćenja: $27,6 \pm 15,6$), je takođe dostigla statističku značajnost ($p < 0,01$), uz veliki ES skorom (ES 1,21, 95% CI [0,81, 1,61]).

Tabela 25. Srednje vrednosti skorova kvaliteta života tokom inicijalne faze ispitivanja i posle jednogodišnjeg perioda praćenja, sa „effect size“(ES) skorovima kod 27 bolesnika sa MSA-P

SF-36 domen		Inicijalna faza	Posle jednogodišnjeg praćenja
Fizičko funkcionisanje	Skor	26,5 (24,1)	19,2 (24,9) ^a
	ES		-0,44 (-0,86, -0,01)
Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti	Skor	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

	ES		/
Telesni bol	Skor	76,0 (25,7)	67,2 (32,4)
	ES		-0,34 (-0,74, -0,07)
Opšte zdravlje	Skor	35,9 (11,1)	32,0 (13,5)
	ES		-0,34 (-0,60, -0,06)
Vitalnost	Skor	25,9 (14,6)	20,0 (18,4) ^a
	ES		-0,43 (-0,83, -0,03)
Emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti	Skor	29,6 (43,7)	27,4 (26,7) ^a
	ES		-0,56 (-1,04, -0,08)
Socijalno funkcionisanje	Skor	38,0 (24,1)	31,5 (26,9)
	ES		-0,32 (-0,69, -0,05)
Mentalno zdravlje	Skor	50,1 (19,7)	41,8 (18,1)
	ES		-0,41 (-0,85, -0,03)
Fizički kompozitni skor (PCS)	Skor	34,6 (13,2)	29,6 (14,1) ^a
	ES		-0,49 (-0,88, -0,10)
Mentalni kompozitni skor (MCS)	Skor	35,9 (22,2)	25,6 (19,2) ^b
	ES		-0,58 (-1,05, -0,12)

Ukupni SF-36 skor	Skor	35,2 (16,5)	27,6 (15,6) ^b
	ES		-0,66 (-1,10, -0,22)

ES= „effect size“; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Skorovi su prikazani kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom u zagradi; ES skorovi su prikazani sa 95% intervalom poverenja; negativna vrednost ES skora predstavlja opadanje kvaliteta života

5. DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo analizu 121 bolesnika sa AP koji su ambulantno ili hospitalno lečeni na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Srbije. Karakteristike analizirane grupe, kao i karakter ustanove u kome je istraživanje sprovedeno, sa sobom nose izvesne specifičnosti koje se moraju uzeti u obzir pre detaljnije analize dobijenih rezultata i njihovog poređenja sa dosadašnjim nalazima u literaturi. Zdravstvene ustanove tercijanog karaktera imaju tendenciju grupisanja bolesnika sa težom kliničkom prezentacijom bolesti, što se kada su u pitanju AP odnosi kako na motorne karakteristike bolesti, tako i na psihijatrijske i kognitivne simptome. Sa druge strane, istraživanjem je obuhvaćen veliki broj konsekutivnih bolesnika različitog stadijuma i karakteristika bolesti, od kojih je najveći broj ispitivan u sklopu njihovog redovnog praćenja na Klinici za neurologiju, uključujući i bolesnike u terminalnom stadijumu bolesti, zbog čega rezultati istraživanja oslikavaju realan značaj i međuodnos ispitivanih kliničkih i morfoloških karakteristika.

Glavno ograničenje našeg istraživanja predstavlja izostanak histo-patološke potvrde dijagnoze AP. Međutim, studije koje su se bavile kliničko-patološkim korelacijama u AP, ukazuju da je pouzdanost kliničke dijagnoze, naročito za bolesnike evaluirane od strane neurologa sa posebnim treningom u oblasti nevoljnih pokreta, zadovoljavajuća.^{129,212} Dodatno, kohorte obolelih sa patološki potvrđenom dijagnozom, nose rizik od uključivanja bolesnika sa težom kliničkom slikom i lošijom prognozom, u poređenju sa serijama bolesnika kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu važećih, kliničkih kriterijuma, u okviru kojih su zastupljeni bolesnici različitog stadijuma i različitih karakteristika bolesti. Treba napomenuti i to, da su tokom završne analize podataka ove doktorske disertacije, objavljeni novi dijagnostički kriterijumi za PSP.¹³⁴ Naknadnom primenom ovih kriterijuma i retrospektivnom analizom medicinskih kartona bolesnika uključenih u našu kohortu, utvrđeno je da su svi oboleli od PSP ispunjavali nivo verovatne dijagnoze PSP-RS ili PSP-P, što treba naglasiti kada se posmatra problem pouzdanosti dijagnoze u našem istraživanju. Konačno, dodatnu snagu ovom istraživanju daje činjenica da se

radi o jednoj od većih monocentričnih studija u AP, koja u jednom svom delu ima i prospektivni karakter, sa praćenjem i analizom velikog broja kliničkih i morfoloških parametara.

Prvenstveni cilj prvog dela našeg istraživanja odnosio se na detaljnu prospektivnu analizu prirodnog toka i miljokaza progresije bolesti, u reprezentativnim grupama obolelih od AP. Iako su PSP i MSA-P najčešći predstavnici grupe AP, svako od ovih oboljenja nosi sa sobom izvesne kliničke i patološke specifičnosti, zbog čega nije bilo smisleno, u svim segmentima istraživanja, održati uporednu analizu ova dva oboljenja. Stoga su ciljevi i rezultati ovog istraživanja, grupisani u nekoliko celina, te će i dalja diskusija pratiti ovaj koncept. U diskusiji se nećemo zadržavati na svakom pojedinačnom rezultatu, već će akcenat biti stavljen na ključna zapažanja i poređenje sa karakteristikama kohorti relevantnih studija u literaturi.

Prospektivna studija praćenja miljokaza progresije bolesti i preživljavanja u AP, predstavlja jednu od svega nekoliko studija koje su za cilj imale analizu prirodnog toka bolesti u različitim fenotipovima PSP, uz uporednu analizu sa drugom najčešćom formom neurodegenerativnih parkinsonizama, MSA-P. Rezultati dela našeg istraživanja koje se odnosilo na ispitivanje miljokaza progresije bolesti i analizu preživljavanja, ukazuju da se prirodni tok bolesti u ispitivanim AP u bitnoj meri razlikuje. Bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za PSP-P, imali su najpovoljniji tok bolesti sa dužim preživljavanjem, i to ne samo u poređenju sa PSP-RS, već i u poređenju sa MSA-P. Onesposobljavajući tok bolesti u PSP-RS u poređenju sa PSP-P, se dodatno može sagledati i kroz postizanje većeg broja miljokaza unutar prve tri godine trajanja bolesti, kao i kroz tendenciju ranijeg javljanja svih definisanih miljokaza tokom vremena progresije bolesti.

Ograničen broj studija u literaturi, koje su dodatno i metodološki heterogene, ne nude mogućnost detaljne analize sličnosti i razlika prirodnog toka bolesti, različitih formi PSP. Njihova metodološka heterogenost se ogleda, pre svega u kriterijumima za selekciju bolesnika: sa jedne strane, imamo studije koje su uključivale samo bolesnike sa definitivnom, patološki potvrđenom dijagnozom bolesti,^{79,146} a sa druge strane, studije koje su uključivale PSP bolesnike kod kojih je dijagnoza postavljena samo na osnovu kliničkih kriterijuma.^{213,214} Takođe, sve prethodne studije, sa izuzetkom jedne prospektivne,²¹⁴ su imale retrospektivni karakter.^{146,79,213} Uprkos ovim metodološkim razlikama, rezultati proistekli iz našeg prospektivnog ispitivanja na seriji

bolesnika sa klinički potvrđenom dijagnozom PSP, bez patološke potvrde, bili su u skladu sa rezultatima drugih istraživačkih centara (tj. kraće preživljavanje i brža progresija su obeležje klasičnog fenotipa bolesti u odnosu na PSP-P).^{20,79,146,213} Srednje vreme preživljavanja od 6,8 godina kod obolelih od PSP-RS i 11,2 godine kod obolelih od PSP-P, slično je vremenu preživljavanja koje je uočeno u prethodnim studijama koje su ispitivale ova dva fenotipa bolesti.^{146,213,214} U retrospektivnoj analizi patološki potvrđenih slučajeva PSP, Williams i saradnici su pokazali da je trajanje bolesti značajno kraće kod obolelih sa PSP-RS u odnosu na PSP-P (5,9 vs. 9,1 godina; $p < 0,001$), kao i da su bolesnici sa PSP-RS bili mlađi u momentu smrtnog ishoda (72,1 vs. 75,5 godina; $p = 0,01$).⁷⁹ Naši rezultati su najpribližniji rezultatima restrospektivne studije dell'Aquila i saradnika.²¹³ Srednje vreme trajanja bolesti iznosilo je 6,7 kod PSP-RS i 10,2 godine kod PSP-P ($p = 0,02$), sa većim rizikom mortaliteta kod PSP-RS. Chiu i saradnici takođe uočavaju kraće srednje vreme preživljavanja kod PSP-RS (6,8 godina; 95%CI 6,3-7,4), u odnosu na PSP-P (10,9 godina; 95%CI 7,5-14,2), uz neophodan oprez u tumačenju rezultata, s obzirom da je svega 7 bolesnika sa PSP-P uključeno u analizu.²¹⁴

Bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za PSP-RS, a bili su muškog pola i veće starosti u momentu pojave prvih simptoma, imali su lošiju prognozu bolesti. Ovakav uticaj starosti bolesnika na početku bolesti na dužinu preživljavanja, uočen je i u većini prethodnih studija.^{20,146,189,213-217} S druge strane, povezanost muškog pola sa kraćim preživljavanjem, registrovana je u samo dve serije obolelih od PSP.^{146,214} Uočene povezanosti se jednim delom mogu objasniti kraćim životnim vekom koji se uočava kod muškaraca starije životne dobi, odnosno postojanjem razlika u komorbiditetima između polova u poznijim godinama.²¹⁴

Svih šest unapred definisanih miljokaza praćenja progresije bolesti registrovani su u proseku unutar 4,6 godina od pojave prvih simptoma kod obolelih od PSP-RS, odnosno unutar 6,3 godine kod obolelih od PSP-P. Dobijeni obrazac u potpunosti odgovara zapažanjima proisteklim iz prethodne velike serije patološki potvrđenih slučajeva PSP, koja ukazuju da posle 6 godina trajanja bolesti, klinička slika PSP-RS i PSP-P postaje veoma slična i da je na dalje, veoma teško, klinički razlikovati ova dva fenotipa.¹³⁶ Takođe, na našoj seriji bolesnika, uočili smo da je vreme do pojave prvog miljokaza progresije bolesti kraće kod PSP-RS, u odnosu na PSP-P. Kraća latentca do pojave prvog miljokaza predstavlja jedan od prediktora lošijeg

preživljavanja, bez obzira na prirodu prvog miljokaza.^{146,213} S druge strane, Muller i saradnici ukazuju da disfagija *per se*, predstavlja loš prognostički znak i da je preživljavanje nakon pojave disfagije veoma loše, kako u PSP i MSA, tako i u drugim parkinsonim sindromima (PB, DLT i KBS).²¹⁸ Kasnija pojava disfagije u našoj grupi obolelih od PSP-P, u poređenju sa PSP-RS i MSA-P, može delom objasniti njihovo duže preživljavanje. Štaviše, hipotetički posmatrano, adekvatno zbrinjavanje poremećaja gutanja kod bolesnika sa parkinsonim sindromima, može “preduprediti ili odložiti pojavu komplikacija poput aspiracione pneumonije”.²¹⁸ Daljom analizom prirode samih miljokaza i obrasca njihovog vremenskog javljanja, uočili smo da se u našoj grupi ispitanika, svih 6 miljokaza progresije bolesti ranije javlja kod PSP-RS, u odnosu na PSP-P, što je verovatno odraz veće koncentracije i veće rasprostranjenosti specifičnih patoloških promena u klasičnoj formi bolesti.^{79,138,219} U studiji O’Sullivan-a i saradnika,¹⁴⁶ značajne razlike između PSP-RS i PSP-P uočene su samo u latenci do pojave učestalih padova i vezanosti za invalidska kolica, što se delimično može objasniti i ograničenjima koje retrospektivne studije nose sa sobom, a odnose se, pre svega, na pitanje pouzdanosti prikupljanja podataka vezanih za vremenski okvir javljanja određenih simptoma.

Srednje vreme preživljavanja u našoj seriji bolesnika sa MSA-P, iznosilo je 7,9 godina, što je u skladu sa dostupnim relevantnim podacima iz literature, zasnovanim kako na serijama bolesnika sa patološki potvrđenim slučajevima,¹⁴⁶ tako i na studijama retrospektivnog karaktera.^{27,220-222} Ipak, preživljavanje u našoj grupi obolelih od MSA-P je bilo kraće u poređenju sa prosečnim vremenom preživljavanja u dve velike kohorte sa prospektivnim praćenjem (8,3 godine i 9,8 godina).^{147,223} Uočene razlike mogu biti posledica uključivanja bolesnika, ne samo sa dijagnozom MSA-P, već i onih sa cerebelarnom formom bolesti (MSA-C), kod kojih se češće sreće sporija progresija simptoma.^{83,147,161,224} Dalje, teški poremećaji na nivou kontrole mokrenja, su najraniji registrovan miljokaz u našoj grupi ispitanika sa MSA-P, što nam govori u prilog mogućeg bajasa koji se odnosi na selekciju bolesnika sa ranom autonomnom disfunkcijom, a za koje je pokazano da su praćeni težom kliničkom slikom i kraćim preživljavanjem.^{146,225} Verovatnoća desetogodišnjeg preživljavanja u našoj grupi obolelih od MSA-P, bila je manja od 50%, dok je SMR bio 12,3 puta veći u odnosu na zdravu populaciju u Srbiji, iste starosne dobi.

Kada se posmatra brzina postizanja određenih miljkaza funkcionalne onesposobljenosti u našim kohortama obolelih, dolazi se do zaključka da je progresija bolesti u MSA-P, brža u odnosu na PSP-P. Iako je latenca do pojave učestalih padova približno ista kod PSP-P i MSA-P, bolesnici sa MSA-P brže dolaze u stadijum bolesti kada postanu ovisni od invalidskih kolica ($p=0,029$). Pretpostavljamo da je, autonomna disfunkcija u sklopu MSA-P, jednim delom odgovorna za ove razlike. Naime, pokazano je da bolesnici sa MSA koji razviju autonomnu disfunkciju u prve 2,5 godine trajanja bolesti, tri godine ranije postanu vezani za invalidska kolica, u odnosu na obolele kod kojih se autonomna disfunkcija javlja u kasnijem toku bolesti.⁸³ S druge strane, simptomatska ortostatska hipotenzija, koja je registrovana kod 55% naših bolesnika sa MSA-P, zajedno sa motornim simptomima, može predstavljati važan preduslov padova i onesposobljenosti. Nedavno objavljena studija, pokazala je da kasnija pojava autonomnih simptoma na nivou kardiovaskularnog sistema, predstavlja dobar prognostički znak u grupi MSA bolesnika sa sporom progresijom bolesti i produženim preživljavanjem.¹⁴¹ Takođe, naši podaci ukazuju da se težak stepen disfagije i dizartrije javlja znatno ranije kod MSA-P, u odnosu na PSP-P, sa snažnom vremenskom udruženosti pojave ova dva simptoma. Ovo opažanje je u skladu sa prethodnim saznanjima koja govore o čestoj i udruženoj pojavi bulbarnih simptoma u PSP i MSA,^{20,99} iako latenca do njihove pojave nije bila od koristi u razlikovanju pojedinih tipova atipičnih parkinsonizama.⁹⁹

Prema trenutno važećim dijagnostičkim kriterijumima za MSA,^{18,78} značajno kognitivno oštećenje predstavlja jedan od ekskluzivnih kriterijuma. Međutim, nedavne studije pokazuju da se čak i demencija može javiti u MSA, u rasponu od 11 do 32%,^{146,124,226-228} u zavisnosti od primenjenih kriterijuma i testova. Neuropsihološka ispitivanja su pokazala da egzekutivna disfunkcija dominira u kognitivnom profilu obolelih od MSA, kao i da se javlja sa učestalošću do 49%.^{226,228,229} Nalaz od 12,2% naših bolesnika sa MSA kod kojih je registrovano značajno kognitivno oštećenje prema DSM IV kriterijumima, takođe govori u prilog činjenice da kognitivno oštećenje jeste deo kliničkog spektra simptoma u MSA. Štaviše, primenom skrining testova za procenu globalnog kognitivnog statusa i egzekutivne disfunkcije, poput MMSE i FAB, registruje se značajan kognitivni pad kod 39,6%, odnosno 75% obolelih od MSA-P. Ovi procenti

su čak i veći nego oni dobijeni u prethodnoj studiji, koja je pokazala da 26% bolesnika sa dijagnozom MSA, ima redukovani skor na MMSE.²²⁶

Rezultati istraživanja prirodnog toka bolesti ovih oboljenja, daju korisnu informaciju kliničarima u anticipaciji progresije bolesti različitih formi AP, što može biti od posebne važnosti za pacijente i njihove negovatelje. Ove nalaze treba uzeti u obzir i pri definisanju potencijalnih mera ishoda lečenja u kliničkim ispitivanjima lekova za ova oboljenja.

Druga celina našeg istraživanja odnosila se na ispitivanje i kvantifikovanje specifičnih motornih obrazaca u AP. Bradikinezija predstavlja ključni motorni simptom parkinsonizma i obuhvata sporost pokreta, gubitak ritma i siromaštvo spontane motorike.¹ U dijagnostičkim kriterijumima za PB („*United Kingdom Brain Bank criteria*“ i „*Movement Disorders Society*“-*MDS criteria*),^{3,76} u definisanju bradikinezije se dominantno insistira na smanjenju brzine i amplitude repetitivnih pokreta, kao glavnoj karakteristici bradikinezije u PB. Međutim, nedavna istraživanja ukazuju da postoje različiti obrasci bradikinezije, na osnovu kojih se mogu razlikovati pojedini AP, u odnosu na PB.⁷⁷

Jedan od glavnih rezultata našeg ispitivanja predstavlja izostanak ili samo minimalna redukcija amplitude repetitivnih pokreta tokom FT testa, kod obolelih od PSP-RS. Ovakav motorni obrazac je najbliži onom koji se sreće kod ZK, ali značajno različit od obrasca bradikinezije koji se uočava u PB i MSA-P. Uz to, najizraženiji dekrement amplitude uočava se kod MSA-P, veći nego u PB. Drugim rečima, prema rezultatima našeg ispitivanja, motorni obrazac „hipokinezije bez dekrementa“,⁷⁷ predstavlja nalaz specifičan za PSP-RS, dok bolesnici sa PB i MSA-P ispunjavaju kriterijum bradikinezije sa smanjenjem amplitude i brzine repetitivnih pokreta.

U studiji Ling-ove i saradnika, pokazano je da je srednja amplituda FT, za 50% manja od srednje amplitude izmerene, ne samo kod ZK, već i kod obolelih od PB.⁷⁷ Kao jedno od mogućih objašnjenja izražene hipokinezije u PSP, navodi se ekstenzivnije zahvatanje unutrašnjeg segmenta GP i STJ u poređenju sa PB, uz izostanak kompenzacije od strane cerebeluma, usled oštećenja SCP.⁷⁷ U našem istraživanju srednja amplituda FT iznosila je 31,4° za PSP-RS i 33,8° za PB (p = 0,726). Razlozi za ove nepodudarnosti, mogu potencijalno ležati u metodološkim

razlikama, gde su Ling-ova i saradnici analizirali podatke sa obe ruke, dok je naš protokol podrazumevao analizu FT samo na desnoj ruci (svi ispitanici bili su desnoruki; u grupi obolelih od PB regrutovani su samo oni sa desnostranom predominacijom simptoma). Ovakvom strategijom regrutovanja bolesnika, pokušali smo da prenebegnemo problem usrednjavanja podataka, gde bi analiza podataka sa obe ruke, pre svega u PB, mogla dovesti do greški u tumačenju rezultata, imajući u vidu asimetriju bradikinizije koja prati ove bolesnike.

Uprkos razlikama u odnosu na studiju Ling-ove i saradnika,⁷⁷ čak i pri promeni definicije „odsustva dekrementa” (mi smo koristili definiciju „srednji nagib amplitude pozitivan ili blizak nuli $[-0,1 < S < 0,1]$ ”), „hipokinezija bez dekrementa” je i dalje bila uočljiva kod 66% obolelih od PSP-RS i 23% obolelih od PB.

Šta je u osnovi ovog sekvencijalnog efekta bradikinezije, još uvek nije u potpunosti razjašnjeno. Izgleda da dopaminergički mehanizmi nisu uključeni u patofiziologiju ovog fenomena.²³⁰⁻²³²

Strukturne abnormalnosti se uglavnom vezuju za bazalne ganglije,^{232,233} suplementarno motorno polje, premotorni korteks, senzomotori korteks,²³⁴ i cerebellum.²³⁵ Nedavno su, Lee i saradnici ukazali na udruženost anteriornog cingulatnog korteksa sa težinom sekvencijalnog efekta kod *de novo* PB.²³⁶ Upravo je, prema nekim autorima, cingulatni korteks pošteđen u PSP,²³⁷ što može biti jedno od patofizioloških objašnjenja izostanka sekvencijalnog efekta bradikinezije kod ovih bolesnika.

Treći deo našeg istraživanja odnosio se na ispitivanje profila psihijatrijskih i bihevioralnih poremećaja kod obolelih od PSP, kao i dinamike njihovih promena tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. Dosadašnja istraživanja kliničkih karakteristika PSP, su većim delom koncentrisana na motorne manifestacije bolesti, iako su psihijatrijski i bihevioralni simptomi prepoznati još u prvim opisima ovog oboljenja.¹¹ Svega nekoliko studija je za cilj imalo utvrđivanje neuropsihijatrijskog profila obolelih od PSP, u okviru kojih su se apatija i/ili depresija izdvajali kao najčešći simptomi.^{111-115,181} S druge strane, kliničko-patološke studije kod obolelih od PSP, ukazuju da se ova bolest inicijalno može prezentovati brojnim psihijatrijskim i bihevioralnim poremećajima, bez prisustva prepoznatljivih motornih simptoma, kada ju je

teško razlikovati od FTD.^{136,238} Na značaj blagovremenog prepoznavanja i lečenja ovih simptoma, ukazuju i studije kvaliteta života kod obolelih od PSP, gde su se neuropsihijatrijski simptomi pokazali kao značajne determinante lošijeg HRQoL.²³⁹

U inicijalnoj kohorti naših bolesnika (studija preseka), apatija se izdvojila kao glavni neuropsihijatrijski simptom u PSP, uz depresiju i dezinhiciju. Ovakav opšti obrazac neuropsihijatrijskih poremećaja, odgovara nalazima drugih studija koje su koristile NPI, u kojima se apatija, takođe izdvojila kao najznačajniji poremećaj.^{111-116,240}

Apatija je, prema većini shvatanja, prepoznata kao specifičan konstrukt bihevioralnih, afektivnih i kognitivnih simptoma, koji nastaju kao posledica disfunkcije krugova koji povezuju prefrontalni korteks i bazalne ganglije.^{241,242} Jedno od mogućih objašnjenja visoke učestalosti apatije u PSP, ogleda se u brojnim patološkim promenama u supkortikalnim strukturama i strukturama moždanog stabla, sa deplecijom dopamina i drugih neurotransmitera, što za rezultat ima smanjenu stimulaciju fronto-supkortikalnih krugova.²⁴³ Nekoliko neurovizuelizacionih studija u PSP, ukazalo je da postoji povezanost apatije sa disfunkcijom frontalnih veza, dominantno na nivou mezofrontalnih krugova i prednjeg cinguluma.^{169,244} Međutim, potrebno je istaći da dosadašnje skale apatije, mere samo jednodimenzionalni aspekt ovog poremećaja, uprkos brojnim dokazima koji govore u prilog multidimenzionalnosti apatije u neurodegenerativnim oboljenjima.²⁴⁵ Nedavno razvijena multidimenzionalna skala apatije,²⁴⁶ omogućava merenje tri podtipa apatije, što nam može pomoći u otkrivanju različitih faktora koji doprinose razvoju ovog poremećaja. Konačno, identifikovanje različitih komponenti apatije i razumevanje njihove međuigre, olakšava i individualni terapijski pristup za obolele sa ovim simptomima.

Procena učestalosti i težine depresivnih simptoma u PSP, varira od studije do studije, ali su vrednosti parametara depresije dobijene NPI upitnikom u našoj kohorti, prevazilazile vrednosti dobijene u prethodnim studijama.^{111-113,240} Yatabe i saradnici smatraju da se ove diskrepance u depresivnim simptomima, jednim delom mogu objasniti tipom centra u kojem je istraživanje sprovedeno.²⁴⁰ Studije koje potiču iz centara specijalizovanih za nevoljne pokrete, gde svrstavamo i naše ispitivanje, pokazuju veći stepen depresivnih simptoma (viši skor na NPI depresija) u odnosu na centre koji se dominantno bave demencijama.²⁴⁰

Skorovi za apatiju i depresiju pokazali su visok stepen korelacije u našoj studiji, ali se profil poddomena, koji je imao značajan uticaj na njih, razlikovao. Na primer, dezinhibicija i izmenjeno motorno ponašanje su snažno uticali samo na NPI apatija skor, dok je anksioznost korelisala sa depresijom, ali ne i sa skorom za apatiju. Uprkos činjenici da NPI odražava doživljaj negovatelja o postojanju ovih simptoma, što može dovesti do pogrešne interpretacije depresije i apatije, naši podaci govore u prilog shvatanja prema kojem su apatija i depresija zasebni neurospihijatrijski entiteti. Uz to, NPI predstavlja korisno sredstvo u njihovom razlikovanju. Ovo zapažanje je dodatno potvrđeno i kroz procenu ovih simptoma od strane samog obolelog (AS i HAMD/BDI-II), gde su apatija i depresija, zajedno sa još nekim parametrima, identifikovani kao nezavisne determinante povišenog ukupnog NPI skora, u multiploj regresionoj analizi.

Treći najčešći simptom u našoj kohorti obolelih od PSP, bila je dezinhibicija, koja se takođe dovodi u vezu sa oštećenjem frontalnog režnja. Javlja se kod oko jedne trećine obolelih,¹¹¹⁻¹¹³ što je u skladu sa našim rezultatima prema kojim 36% bolesnika ima skor na NPI dezinhibicija poddomenu ≥ 4 . Iako se depresiji i dezinhibiciji pripisuju prekidi u orbitofrontalnim krugovima,¹¹⁵ nismo pronašli značajne korelacije između ovih specifičnih NPI skorova.

Konačno, pozitivni psihijatrijski simptomi, poput halucinacija i deluzija, su se retko javljali kod naših bolesnika. Ovi simptomi su češće deo kliničkog spektra sinukleinoopatija i nastaju kao posledica složene međuigre samog neurodegenerativnog procesa i primene dopaminergičke terapije.^{113,128}

U longitudinalnom delu ispitivanja, većina kliničkih, motornih, kognitivnih i neuropsihijatrijskih parametara, pokazali su značajne promene tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, što je odraz rapidno-progresivnog toka PSP (Tabela 14). Uprkos činjenici da je naše longitudinalno praćenje uključilo samo 25 obolelih, rezultati progresije različitih funkcionalnih domena, merenih PSPRS skalom, se u bitnoj meri podudaraju sa multicentričnim ispitivanjem na daleko većem broju bolesnika.²⁴⁷ Najveći ES uočava se na ukupnom PSPRS skoru i PSPRS hod domenu, dok su PSPRS ruka i PSPRS kognicija pokazali najmanji ES.

Slično prethodnim zapažanjima, pokazalo se da kognicija nema sklonost ka značajnoj deterioraciji tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Skale koje ispituju globalni kognitivni

status, pokazuju najveći ES na nivou ukupnog DRS skora, DRS konceptualizacije i DRS konstrukcije, dok se ACE-R pokazala kao manje senzitivna u detekciji progresije simptoma u PSP. U skladu sa rezultatima prethodnih studija, FAB skala nije pokazala sposobnost registrovanja frontalne kognitivne deterioracije u PSP, verovatno usled izostanka korelacije ove skale sa trajanjem i težinom bolesti.^{247,248,250} Iako je uzorak nedovoljan da bi se iznosili generalizovani zaključci, DRS skala se nameće kao alat koji se može koristiti kao jedna od mera ishoda lečenja u kliničkim ispitivanjima. U prilog tome govori i činjenica da DRS skala pokazuje bolju senzitivnost i specifičnost u odnosu na ACE-R i FAB u parkinsonim sindromima.²⁵¹ Štaviše, DRS skala nalazi se na listi preporučenih skala za ispitivanje kognitivnog statusa kod obolelih od PSP (*The Movement Disorder's Task Force*).

Među neuropsihijatrijskim parametrima, samo su NPI i AS pokazali značajan ES u našoj kohorti, dok skale depresivnosti i anksioznosti (HAMA, HAMD, BDI-II) nisu bile dovoljno senzitivne da detektuju progresiju ovih simptoma unutar godinu dana. Jedan od najvažnijih nalaza našeg ispitivanja, bio je da apatija ne predstavlja samo najčešći neuropsihijatrijski simptom, već je i sklona najvećoj deterioraciji tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. U longitudinalnom praćenju obolelih od PB, Zahodne i saradnici takođe ukazuju na razilke u obrascima progresije apatije i depresije: apatija pokazuje linearno pogoršanje tokom vremena, dok depresija pokazuje fluktuirajući tok.²⁵²

Nasuprot našim rezultatima, Litvan i saradnici nisu pokazali da NPI može biti značajno sredstvo u praćenju progresije neuropsihijatrijskih simptoma u PSP.²⁵³ Moguće objašnjenje za ovu nepodudarnost rezultata, leži u činjenici da su našu kohortu incijalno činili bolesnici sa težom formom bolesti (viši skorovi na UPDRS III, UPDRS ukupni i PSPRS ukupni).

Slično prethodnim izveštajima, podaci iz regresione analize ukazuju da je ukupni NPI skor pod nezavisnim uticajem merila egzekutivne disfunkcije.^{111,113,114} S druge strane, NPI skor zavisi i od težine bolesti, što je nasuprot rezultatima Gerstenecker i saradnika.¹¹² Uz to, napredovanje u viši H&Y stadijum, zajedno sa kognitivnom deterioracijom, snažno je povezano sa pogoršanjem neuropsihijatrijskih simptoma tokom studije praćenja. Najverovatnije da se oštećenje frontalno-supkortikalnih krugova, odgovornih za motorne, kognitivne i psihijatrijske poremećaje, odigrava paralelno,²⁵⁴ barem u uznapredovalim stadijumima bolesti.

Na kraju ove diskusije, veoma je bitno naglasiti, da mora postojati izvestan oprez u tumačenju ovih rezultata, koji se ogleda u sledećem: NPI predstavlja procenu negovatelja o prisustvu neuropsihijatrijskog simptoma; premda su depresija, anksioznost i apatija dodatno skorovani i od strane samih bolesnika, za njihovu dijagnozu nisu korišćeni važeći klinički kriterijumi; osipanje uzorka u longitudinalnoj kohorti, iznosilo je više od 50%, što može uticati na interpretaciju rezultata, naročito ako pretpostavimo da su to bili bolesnici sa težom kliničkom slikom.

Ispitivanje specifičnosti obrazaca napredovanja moždane atrofije, nekonvencionalnim metodama MR, u svojoj osnovi je imalo prospektivni karakter i odnosilo se na ispitivanje longitudinalnih promena u neuroanatomskim parametrima u dva osnovna fenotipa PSP. Tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja, kod obe grupe obolelih zapaženo je značajno pogoršanje u sferi motornog i kognitivnog oštećenja. Očekivano, bolesnici sa PSP-RS su pokazali manje povoljan tok bolesti u poređenju sa PSP-P. U pogledu moždanog oštećenja, kod PSP-RS nije uočena značajna progresija na nivou kortikalnog istanjenja, dok je napredovanje atrofije srednjeg mozga i oštećenja BM, dominantno u supratentorijalnim regionima, bilo značajno. S druge strane, bolesnici sa PSP-P formom bolesti su takođe imali značajan stepen progresije atrofije srednjeg mozga, dok je progresija oštećenja u određenim putevima BM bila manje izražena, ali statistički značajna. Ni u jednoj od ispitivanih grupa nisu detektovana značajna oštećenja BM u infratentorijalnim regionima. U PSP-RS, napredovanje atrofije srednjeg mozga, kao i oštećenje BM, dominantno na nivou frontalnih puteva, koreliralo je sa kliničkom progresijom ovog oboljenja.

Svega nekoliko, metodološki heterogenih istraživanja je u svom fokusu imalo ispitivanje prirodnog toka bolesti atipičnih prezentacija PSP. Neke od ovih studija zasnovane su na patološki potvrđenim slučajevima PSP,^{79,146,214} dok je kod drugih dijagnoza postavljena na osnovu kliničkih kriterijuma.^{213,255} Samo dve studije imale su prospektivni karakter.^{214,255}

Slično drugim serijama bolesnika sa PSP i u našoj kohorti uočeno je kraće trajanje bolesti u PSP-RS, u odnosu na PSP-P (skoro 3 godine kod PSP-RS, odnosno 5 godina kod PSP-P), sa predominacijom muškog pola u PSP-RS.^{79,146,213,214,255} Očekivano, i naši rezultati su potvrdili nalaze prethodnih studija, prema kojima oboleli od PSP-RS imaju lošiji tok bolesti u odnosu na

PSP-P.^{79,146,213,255,214} Kod obe grupe obolelih uočava se značajno pogoršanje na skalama koje procenjuju motorni status i stepen funkcionalne onesposobljenosti, ali je kod obolelih od PSP-RS ova progresija daleko brža u odnosu na PSP-P, što je u skladu sa zapažanjima iz prethodnih serija obolelih od PSP.^{79,146,255} Iako su bolesnici sa PSP-RS u momentu uključivanja u ovu studiju bili sličnog stadijuma bolesti kao i oboleli od PSP-P, kognitivno oštećenje, kao i pad kognitivnog funkcionisanja, produbljivanje bihevioralnih poremećaja i apatije, dominantno su obeležja klasične prezentacije PSP. U PSP-P se zapaža blago, ali ipak značajno pogoršanje kognitivnog statusa i apatije. I druge studije ukazuju da je ranija pojava kognitivnih smetnji, rezervisana za klasičnu prezentaciju bolesti, dok se u PSP-P u proseku javlja sa latencijom većom od dve godine od početka prvih simptoma.^{79,255}

Obrazac neuroanatomskih promena u PSP-RS i PSP-P na nivou studije preseka, ukazuje na "tipična" mesta atrofije za PSP: izraženo kortikalno istanjenje u frontalnim regionima, sa širenjem na temporo-parijetalni korteks; zahvaćenost glavnih supratentorijalnih i infratentorijalnih puteva BM, kao i značajno smanjenje volumena srednjeg mozga, u poređenju sa ZK. U skladu sa prethodnim studijama,¹⁷⁰⁻¹⁷³ u longitudinalnom delu našeg istraživanja, tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja, uočava se značajna progresija atrofije srednjeg mozga u oba fenotipa, što korelira sa kognitivnim (kod obolelih od PSP-RS) i motornim (kod obolelih od PSP-P) pogoršanjem. Ono što je interesantno, nije zabeležena značajna progresija kortikalnog istanjenja u našim kohortama obolelih od PSP, niti je uočena veza između kortikalne atrofije i kliničkog pogoršanja, što je u suprotnosti sa zapažanjima nekoliko prethodnih studija,^{170,172,173} gde je najveći stepen atrofije uočen upravo na nivou frontalnog korteksa, uz povezanost sa kognitivnom i motornom progresijom. Diskrepance u nalazima se jednim delom mogu objasniti različitim metodološkim postavkama istraživanja. U našem istraživanju, procena atrofije korteksa vršena je preko parametara kortikalnog istanjenja, dok su gore pomenute studije koristile volumetrijska merenja ili morfometriju zasnovanu na vokselima. Ipak, ne može se očekivati da su merenje kortikalnog istanjenja, kao i volumetrijsko merenje korteksa, podjednako senzitivne metode za detekciju kortikalne atrofije u neurodegenerativnim oboljenjima, gde se zna da je oštećenje incijalno lokalizovano u određenim slojevima korteksa.²⁵⁶ Zbog svega navedenog, izgleda da je senzitivnost i specifičnost metode kortikalnog

istanjenja u merenju atrofije korteksa, prihvatljivija za oboljenja poput PSP. Štaviše, parametri kortikalnog istanjenja predstavljaju direktne pokazatelje kortikalne morfologije i manje su podložni uticaju tehničkih parametara snimanja, poput pozicioniranja bolesnika (izdvajanje korteksa prati ivicu SM, bez obzira na poziciju obolelog tokom snimanja).²⁵⁷

Nasuprot ovim nalazima, progresija oštećenja BM tokom perioda praćenja, kod oba fenotipa PSP, bila je značajna i obuhvatala je dominantno supratentorijalne regione. Suprotno našem nalazu, Zhang¹⁷⁴ i Dutt¹⁷² su u svojim longitudinalnim kohortama bolesnika sa PSP, sa šestomesečnim intervalom praćenja, otkrili značajne promene u infratentorijalnoj BM, dok su supratentorijalni putevi bili relativno pošteđeni, osim malih delova frontalnih regiona. Ipak, u studiji Dutt-a i saradnika, korišćena je morfometrija zasnovana na vokselima, dok je u našoj studiji i studiji Zhang-a korišćena DT MR analiza, koja ima veću senzitivnost i specifičnost za ispitivanju progresije oštećenja BM. Uz to, razlikama u periodu praćenja kohorti, može se delom objasniti izostanak ekstenzivnih promena u supratentorijalnim putevima BM u studiji Zhang-a i saradnika¹⁷⁴ (u našoj studiji interval praćenja iznosio je 1,5 godinu, dok je u studiji Zhang i saradnika iznosio 6 meseci).

Naši rezultati nisu ukazali na značajnu atrofiju infratentorijalnih puteva BM, uključujući i atrofiju SCP. Na značaj degeneracije SCP u PSP, ukazano je kroz brojna DT MR ispitivanja,²⁵⁸⁻²⁶⁰ kao i na povezanost atrofije ovih struktura sa pojedinim kliničkim parametrima ove bolesti.^{259,261,262} Izgleda da je SCP posebno vulnerabilan na akumulaciju izmenjenog tau proteina i da njegova degeneracija predstavlja jedno od glavnih obeležja PSP patologije.²⁶³ Pretpostavljamo da se u našoj kohorti obolelih, izostanak progresije oštećenja u nivou SCP, može objasniti postojanjem već uznapredovale atrofije ovih struktura, zbog čega su longitudinalne promene nedovoljne velike da bi se registrovale DT MR metodom. Zapravo, bolesnici u obe naše kohorte, i PSP-RS i PSP-P, su očigledno bili u više uznapredovalim stadijuma bolesti u poređenju sa studijom Zhang-a i saradnika,¹⁷⁴ sudeći po skorovima na UPDRS III i PSPRS. Takođe, ista grupa saradnika ukazuje na male, ali značajne promene na nivou frontalne BM,¹⁷⁴ dok je u našem istraživanju ukazano na opsežne proemene BM frontalnih režnjeva, kao i drugih supratentorijalnih regiona, koje su značajno korelirale sa kliničkom deterioracijom. Slično, i kod obolelih od PSP-P uočene su DT MR promene u frontalnoj BM, ali

bez značajnih korelacija sa parametrima kliničke progresije, najverovatnije zbog malog broja uključenih bolesnika.

Razlike u progresiji BM i SM uočene u našoj analizi, su u saglasnosti sa nalazima u drugim tauopatijama, poput FTD,²⁶⁴⁻²⁶⁷ uz sve više dokaza koji govore u prilog činjenice da se propagacija tau agregata iz zahvaćenih u nezahvaćene regione mozga, odigrava intercelularnim transportom, u okviru dobro definisanih anatomskih konekcija unutar neuronskih mreža (prionu slični modeli). Neurolovizuelizacione metode u FTD, takođe potvrđuju da je BM daleko više zahvaćena procesom tau degeneracije nego SM, bez obzira na kliničku prezentaciju ovog oboljenja.^{268,269} Promene u BM čak mogu i prethoditi promenama SM.²⁷⁰ Longitudinalna DT MR studija u bihejvioralnoj varijanti FTD i primarnoj progresivnoj afaziji, pokazuje da je progresija oštećenja BM izraženija nego u SM.²⁷¹ Funkcionalne studije konektiviteta kod obolelih od PSP-RS, ukazuju na selektivnu vulnerabilnost nekoliko povezanih regiona, uključujući i dorzalne strukture srednjeg mozga, *nc. dentatus* malog mozga, bazalne ganglije i kortikalne (većim delom frontalne) regione.²⁷² Jedno od ponuđenih objašnjenja je da je gradijent patologije unutar ovih mreža, odgovoran za heterogenost kliničke prezentacije u PSP.²⁷² Naši rezultati podržavaju teoriju prema kojoj bi srednji mozak i frontalni korteks, mogli da budu čvorišta u kompleksnoj cerebello-talamo-kortikalnoj mreži koja je progresivno zahvaćena u PSP-RS.

Kroz analizu kliničko-anatomskih korelacija u PSP-RS, pokazalo se da oštećenje BM igra značajnu ulogu u deterioraciji kliničkih parametara bolesti. Promene na nivou korpusa kalozuma korelirale su sa progresijom težine bolesti i bihejvioralnih poremećaja, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija.^{259,262,273} Ovaj nalaz nije iznenađujući, s obzirom da korpus kalozum sadrži komisuralna vlakna koja učestvuju u motornim i višim kognitivnim funkcijama, kao i u interhemisferičnoj integraciji i transferu ovih informacija.. Takođe je pokazano da longitudinalne DT MR promene frontalnih puteva BM, poput GLF, UCF i DFOF doprinose kliničkom i bihejvioralnom pogoršanju. Ovi nalazi se nadovezuju na prethodna zapažanja prema kojima postoji značajan uticaj diskonekcije frontalnih krugova na kliničku sliku u PSP-RS.^{167,259,262,273,274} GLF predstavlja asocijativni put koji povezuje prefrontalne regione sa parijetalnim korteksom sa relevantnim uplivom u motorne, bihejvioralne, egzekutivne i jezičke funkcije.²⁷⁵ Oštećenje UCF, koji povezuje ventralne i orbitalne frontalne regione sa prednjim

delom temporalnog režnja, se povezuje sa bihevioralnim poremećajima u neurodegenerativnim oboljenjima.^{262,276,277} Oštećenje DFOF, strukture koja učestvuje u povezivanju i integraciji ventralnih vizuelnih struktura sa ventrolateralnim frontalnim i orbitofrontalnim korteksom, se pokazalo da ima značajan doprinos u poremećaju ličnosti kod PSP-RS.²⁷⁸ Sveukupno, nalaz korelacije NPI skora sa degeneracijom širokih polja BM, podržava hipotezu prema kojoj neuropsihijatrijski poremećaji u neurodegenerativnim oboljenjima su posledica „diskonekcionog sindroma“, pre nego rezultat oštećenja u određenom regionu mozga.²⁷⁹

Ovo istraživanje je među prvim studijama koje ukazuju na značaj, pre svega DT MR metode, u praćenju progresije bolesti u tipičnim i atipičnim prezentacijama PSP. Naši rezultati ukazuju da oštećenje BM ima glavnu ulogu u toku bolesti u PSP, uz progresiju atrofije struktura srednjeg mozga. Za potvrdu ovih rezultata, potrebna su istraživanja na većem broju obolelih, uz eventualnu validaciju DT MR metode, kao potencijalnog sredstva za monitoring terapijskog odgovora u budućim kliničkim ispitivanjima lekova u PSP.

Poslednja celina ovog našeg istraživanja, odnosila se na ispitivanje kvaliteta života u AP. Imajući u vidu prirodni tok bolesti u ispitivanim formama atipičnih parkinsonizama, heterogenost njihovog kliničkog ispoljavanja, kao i izuzetnu dinamičnost kliničkih simptoma i znakova, procenjivanje uticaja ovih oboljenja na svakodnevno funkcionisanje bolesnika, predstavlja veoma kompleksan zadatak.

U našoj studiji opredelili smo se za primenu generičkog, SF-36 upitnika, iako bi skale kvaliteta života specifične za bolest, verovatno bolje približile pojedine specifične aspekte HRQoL u PSP i MSA. Osnovna prednost generičkih upitnika je njihova primenljivost na različitim uzorcima bolesnika i zdravih ispitanika što omogućava međusobno poređenje rezultata. Uz to, Brown i saradnici su ukazali da se SF-36 upitnik u PB pokazao kao senzitivniji instrument za merenje promene kvaliteta života tokom određenog vremena praćenja, kao i da je većina SF-36 domena pokazala veći ES skor, nego pri korišćenju HRQoL skale koja je specifična za PB.²⁸⁰

Imajući u vidu da je ovo istraživanje imalo za cilj i međusobno poređenje kvaliteta života u neurodegenerativnim oboljenjima, kao i da je studija jednim delom imala longitudinalni

karakter, opredelili smo se za primenu SF-36 upitnika. S obzirom da SF-36 skala nije standardizovana u Srbiji na opštoj populaciji, poređenje nalaza sa zdravim ispitanicima istog pola i starosti, nije bilo moguće.

Veoma mali broj studija se ciljano bavio ispitivanjem HRQoL u PSP.¹⁷⁹⁻¹⁸² U svim studijama je pokazano, nezavisno od tipa skale kojom je meren HRQoL, da je kvalitet života obolelih od PSP, lošiji u odnosu na PB. Kao najznačajnije determinatne lošijeg HRQoL u PSP u dosadašnjim studijama, izdvajale su se težina bolesti, depresija i demencija.

Tokom ispitivanja HRQoL u našoj kohorti PSP bolesnika, fokus je stavljen na identifikovanje determinanti njegovog pogoršanja, primenom hijerarhijske regresione analize. Iako smo kao kliničari koji prate ove bolesnike, uglavnom zasenjeni onesposobljavajućim motornim simptomima ove bolesti, oba finalna modela u ovoj analizi su pokazali da je apatija ta koja u najvećoj meri doprinosi pogoršanju kvaliteta života u PSP, sa većim uticajem na PCS u odnosu na MCS kompozitni skor. Ovo zapažanje nije iznenađujuće, imajući u vidu da su i prethodne studije koje su se bavile psihijatrijskim i bihejvioralnim simptomima u PSP, identifikovale apatiju kao glavni onesposobljavajući nemotorni simptom bolesti.¹¹² Treba napomenuti i to, da se apatija nameće kao značajna determinanta lošijeg kvaliteta života i u drugim neurodegenerativnim oboljenjima, poput PB.²⁸¹ Apatija značajno korelira sa egzekutivnom disfunkcijom, kako u PSP, tako i u PB.^{113,114,282} Bihejvioralni poremećaji PSP se takođe dovode u vezu sa atrofijom frontalnih režnjeva.²⁸³ U jednoj od naših prethodnih studija, koja je bila bazirana na nekonvencionalnim analizama MR endokranijuma kod obolelih od PSP, ukazali smo da je, težina apatije upravo udružena sa DT MR abnormalnostima u određenim frontalnim regionima.¹⁶⁹

Ženski pol se, u našoj kohorti PSP bolesnika, pokazao kao značajan negativni prediktor PCS skora na SF-36 skali, iako značajnost ovog nalaza nije potvrđena u finalnom modelu hijerarhijske analize. Winter i saradnici¹⁸² su takođe identifikovali ženski pol kao nezavisni prediktor lošijeg HRQoL kod obolelih od PSP, ali i kod obolelih od MSA. Ipak, u drugim studijama nije potvrđen uticaj pola na HRQoL.¹⁸⁰ Ženski pol bi mogao biti potencijalni pridruženi („*confounding*“) faktor, naročito u svetlu njegove udruženosti sa depresijom, za koju je pokazano da u značajnoj meri utiče na HRQoL obolelih.²⁸⁴ Veća starost u momentu pojave

prvih simptoma se takođe nametala kao značajan prediktor MCS skora, ali ovaj nalaz nije potvrđen u finalnom modelu hijerarhijske analize.

U cilju ispitivanja potencijalnih razlika u HRQoL tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, koristili smo ES metodu. Rezultati ove analize ukazuju da je veličina promene, odnosno najveći ES skor (-0,99), uočen u domenu SF, dok se visoki ES skorovi ($\geq 0,80$) uočavaju i u PF, VT i ukupnom skoru SF-36 skale. Oba kompozitna skora, PCS i MCS, su bila u opsegu umerenog ES skora. Ovakvi rezultati ukazuju da je u okviru naše kohorte PSP bolesnika, većina HRQoL domena, bila sklona deterioraciji tokom vremena, kako u fizičkoj, tako i u mentalnoj sferi funkcionisanja. Moguće je da opterećenje dodatnim motornim, kognitivnim i psihijatrijskim simptomima, koji se progresivno nagomilavaju u PSP, ne dozvoljava bolesniku da razvije adekvatne sisteme adaptacije na novonastala ograničenja. Treba imati u vidu i to da, nedostatak adekvatne podrške od strane palijativnih i socijalnih službi, koje su u zanemarljivoj meri dostupne za ovakve bolesnike u našoj zemlji, zasigurno doprinosi pogoršanju kvaliteta života kod naših ispitanika.²⁸⁵

Longitudinalne studije kvaliteta života u AP, naročito kod obolelih od PSP, su veoma retke, uz dodatnu otežavajuću okolnost korišćenja različitih metodoloških pristupa i različitih skala za merenje HRQoL.^{183,185,285,286} Zbog svega navedenog, direktno poređenje naših rezultata sa rezultatima ovih studija je veoma otežano. Dodatno ograničenje longitudinalnog dela ispitivanja predstavlja i osipanje uzorka tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, a koje je iznosilo 39% od ukupnog broja inicijalno uključenih PSP bolesnika, što zahteva izvestan oprez u tumačenju dobijenih rezultata. Naknadnom analizom kliničkih karakteristika ove grupe bolesnika koji su inicijalno bili uključeni u studiju, ali nisu bili dostupni za ponovnu evaluaciju nakon godinu dana (ili su preminuli, ili se nisu odazvali ponovnom učešću u studiji), ispostavilo se da se dominantno radi o bolesnicima sa rapidno-progresivnim tokom bolesti, što bi moglo imati uticaj na rezultate ES analize. Iako je naš period praćenja bio relativno mali (godinu dana), ipak smatramo da su dobijeni rezultati klinički relevantni i informativni, obzirom na rapidno progresivnu prirodu ovog oboljenja. Naravno, potvrda ovih rezultata kroz kohorte sa većim brojem bolesnika i sa dužim periodom praćenja, je svakako neophodna.

Literaturni podaci o faktorima koji utiču na HRQoL obolelih od MSA, su takođe oskudni i obuhvataju svega nekoliko studija koje su se ciljano bavile ovom problematikom, u okviru kojih je pokazan lošiji kvalitet života u MSA, u poređenju sa PB.^{3,18,183-185}

Prvi deo našeg ispitivanja imao je upravo za cilj poređenje kvaliteta života obolelih od MSA i PB, a potom i identifikovanje faktora koji u najvećoj meri doprinose lošijem HRQoL u MSA. Glavni rezultati našeg istraživanja pokazali su da je HRQoL lošiji kod obolelih od MSA u odnosu na PB, kao i da su motorni i autonomni simptomi glavne odrednice ovog pogoršanja.

SF-36 domeni, u okviru kojih se uočava najveće pogoršanje, bili su PF, RP i VT, dok su sfere mentalnog, socijalnog i emocionalnog funkcionisanja, bile u manjoj meri zahvaćene. U poređenju sa obolelim od PB, najdublje razlike se uočavaju u fizičkim domenima, što je verovatno odraz rapidnog razvoja onesposobljenosti u MSA-P. Ovo naše zapažanje se podudara sa podacima baziranim na velikoj evropskoj multicentričnoj studiji, gde je zbeleženo pogoršanje skorova na svim SF-36 domenima, sa sličnim obrascem raspodele najpogođenijih domena.¹⁸⁴ Zanimljivo je da je bol, koji se po učestalosti češće pripisuje sinukleinopatijama nego tauopatijama,^{181,182,287,288} jedini domen SF-36 skale, u kojem je veće pogoršanje uočeno u okviru PB, u poređenju sa MSA-P. Prethodne studije koje su se bavile pitanjem bola u PB i MSA, nude oprečne i nekonzistentne informacije, koje su nedovoljne da bi se izvukli jasni zaključci na ovu temu.^{182,184,287}

Značajno oštećenje HRQoL u MSA-P bilo je udruženo sa većim stepenom motorne onesposobljenosti i većim stepenom težine bolesti, gledano kroz UPDRS, UMSARS i H&Y skalu, kao i kroz dužinu trajanja bolesti. Svi ovi parametri zajedno objašnjavaju 55% varijanse ukupnog SF-36. Druge studije su takođe identifikovale težinu bolesti (merenu UMSARS IV skalom), kao nezavisnu determinantu HRQoL.^{182,184}

Za razliku od rezultata dobijenih u kohorti obolelih od PSP, nađeno je da neuropsihijatrijske manifestacije u MSA-P imaju uticaj na mentalnu komponentu SF-36 skale, ali nijedna od ovih varijabli se nije našla među značajnim prediktorima HRQoL. Dok neke studije naglašavaju ulogu depresije kao nezavisne determinante pogoršanja kvaliteta života u AP,^{182,289} naši rezultati, slično rezultatima evropske MSA studije,¹⁸⁴ nisu potvrdili ovu povezanost.

Poznato je da, pored motornih simptoma, i autonomni simptomi značajno doprinose osećaju zadovoljstva kod obolelih od MSA.^{184,185,289} U našem ispitivanju, SCOPA AUT skor je doprinosa objašnjenju varijanse ukupnog SF-36 skora, sa svega 3%, ali se kroz ceo hijerarhijski regresioni model, zadržao kao značajan prediktor HRQoL u MSA-P.

Ženski pol, kao negativan prediktor HRQoL, pojavljuje se u mnogim studijama sa AP, pa i u rezultatima iz naše PSP kohorte.^{182,290} Ipak, ove rezultate treba interpretirati sa oprezom i sagledati ih u širem kontekstu prisustva drugih socijalnih faktora koji utiču na zadovoljstvo obolelih, a koji nisu uzeti u obzir u našoj analizi. Veća starost u momentu pojave prvih simptoma se i ovde nametala kao značajna, ali ova značajnost nije uočena kroz sve hijerarhijske modele.

Longitudinalne studije kod obolelih od MSA su retke i metodološki heterogene, što otežava direktna poređenja rezultata između različitih serija bolesnika.^{147,183,185,286} Severnoamerička MSA studija je pokazala da postoji značajan pad na SF-36 skorovima u jednogodišnjem periodu praćenja.¹⁸³ U Evropskoj MSA studiji, SF-36 domeni, naročito oni koji zahtevaju očuvanu motornu funkciju, su pokazali značajno pogoršanje tokom vremena.¹⁴⁷ S druge strane, postoje i oprečni rezultati, gde ni ukupni skor, ni skorovi u 8 domena SF-36 skale, nisu pokazali značajnu promenu tokom 6 meseci praćenja.¹⁸⁵ U našoj longitudinalnoj studiji posmatrali smo, ne samo promenu skorova na SF-36 skali tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, već i veličinu i značajnost tih promena, primenom ES metode. Ispostavilo se da je sa SF-36 skalom moguće registrovati pogoršanje kvaliteta života, ali sa umerenim vrednostima ES skora. UMSARS I, kao skala specifična za bolest, se pokazala senzitivnijom u detektovanju promena u sferi aktivnosti svakodnevnog života, sa visokim vrednostima ES skora. I druge studije su ukazale na neophodnost uključivanja ove skale, kao potencijalne mere ishoda, u kliničkim studijama sa obolelim od MSA.^{147,183,286} Treba skrenuti pažnju i na to da se, skala specifično dizajnirana da testira kvalitet života kod obolelih od MSA (MSA-QoL skala), nije pokazala senzitivnom u longitudinalnim studijama.

Slično kao u našoj kohorti PSP bolesnika, i ovde je osipanje uzorka tokom jednogodišnjeg perioda praćenja, bilo značajno i iznosilo 40%, što zahteva izvestan oprez u tumačenju dobijenih rezultata.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci proistekli iz ovog istraživanja rezultat su pionirskog istraživanja atipičnih parkinsonizma u našoj zemlji, sprovedenog na najvećoj kohorti bolesnika u regionu, i jednoj od najvećih monocentričnih studija prema trenutno dostupnim literaturnim podacima. Pored ovoga, važno je istaći da se značajan deo zaključaka bazira na studiji prospektivne analize kliničkih i morfoloških karakteristika AP.

Glavni zaključci sprovedenog istraživanja bili su sledeći:

1. Ispitivanje miljokaza progresije bolesti i analiza preživljavanja, ukazuju da se prirodni tok bolesti u ispitivanim AP u bitnoj meri razlikuje. Najpovoljniji tok bolesti, sa najdužim preživljavanjem imaju oboleli od PSP-P, i to ne samo u poređenju sa klasičnom formom bolesti (PSP-RS), već i u poređenju sa MSA-P.
2. Onesposobljavajući tok bolesti u PSP-RS u poređenju sa PSP-P, se dodatno može sagledati i kroz postizanje većeg broja miljokaza unutar prve tri godine trajanja bolesti, kao i kroz tendenciju ranijeg javljanja svih definisanih miljokaza tokom vremena progresije bolesti; Najmaligniji tok bolesti od svih ispitivanih formi AP zabeležen je kod PSP-RS i u poređenju sa PSP-P varijantom ogleda se u postizanju većeg broja miljokaza onesposobljenosti, posebno unutar prve tri godine progresije bolesti, kao i kroz tendenciju ranije pojave svih ispitivanih miljokaza progresije bolesti.
3. Najraniji miljokaz progresije bolesti u oba fenotipa PSP, bili su učestali padovi, ali sa značajno dužom latencom javljanja u PSP-P, u poređenju sa PSP-RS. Kod obolelih od MSA-P, kao najraniji miljokaz progresije identifikovane su urinarne smetnje.
4. Validnost ispitivanih miljokaza progresija bolesti ogleda se u nalazu prema kojem kraća latenca do pojave prvog miljokaza predstavlja jedan od prediktora lošijeg preživljavanja u AP, bez obzira na prirodu prvog miljokaza.

5. Napred navedeni nalazi omogućavaju realno sagledavanje prirodnog toka bolesti tipičnih i atipičnih formi bolesti, olakšavaju diferencijalnu dijagnozu, i nude smernice za ciljani odabir i planiranje terapijskih strategija za ove bolesnike.
6. Motorni obrazac „hipokinezije bez dekrementa”, predstavlja nalaz specifičan za PSP-RS, dok bolesnici sa PB i MSA-P ispunjavaju kriterijum bradikinezije sa smanjenjem amplitude i brzine repetitivnih pokreta.
7. Najizraženiji stepen dekrementnog obrasca i varijabilnost amplitude pokreta prilikom „finger tapping” testa, uočava se kod MSA-P u poređenju sa obolelima od PSP i PB.
8. Identifikovanje specifične kombinacije parametara bradikinezije, pre svega kombinacije varijabiliteta amplitude i frekvencije pokreta prilikom jednostavnog kliničkog testa, predstavlja svojevrsan „klinički biomarker” u njihovom međusobnom razlikovanju.
9. Neuropsihijatrijski poremećaji u PSP, predstavljaju heterogen, ali specifičan klinički sindrom. Kao najprominentniji simptom izdvaja se apatija, potom depresija i elementi dezinhibovanog ponašanja.
10. Značaj apatije ogleđa se ne samo u visokoj učestalosti, već i u značajnoj deterioraciji tokom progresije bolesti.
11. Napredovanje u viši H&Y stadijum, zajedno sa kognitivnom deterioracijom, snažno je povezano sa pogoršanjem neuropsihijatrijskih simptoma tokom vremena praćenja.
12. NPI upitnik se pokazao kao senzitivna skala za merenje bihevioralnih promena u PSP, što ga svrstava na listu potencijalnih mera ishoda, u interventnim kliničkim studijama sa obolelim od PSP.
13. Obrazac neuroanatomskih promena u PSP-RS i PSP-P na nivou studije preseka, dobijen upotrebom nekonvencionalnih metoda MR, ukazuje na „tipična” mesta atrofije za PSP: izraženo kortikalno istanjenje u frontalnim regionima, sa širenjem na temporo-parijetalni korteks; zahvaćenost glavnih supratentorijalnih i infratentorijalnih puteva BM, kao i značajno smanjenje volumena srednjeg mozga.
14. U pogledu napredovanja moždanog oštećenja, kod PSP-RS nije uočena značajna progresija na nivou kortikalnog istanjenja, dok je progresija atrofije srednjeg mozga i oštećenja BM, dominantno u supratentorijalnim regionima, bila značajna.

15. Bolesnici sa PSP-P formom bolesti su takođe imali značajan stepen progresije atrofije srednjeg mozga, dok je progresija oštećenja u određenim putevima BM bila manje izražena, ali statistički značajna.
16. Ni u jednoj od ispitivanih grupa upotrebom TBSS nisu detektovana značajna oštećenja BM u infratentorijalnim regionima.
17. U PSP-RS, napredovanje atrofije srednjeg mozga, kao i oštećenje BM, dominatno na nivou frontalnih puteva, koreliralo je sa kliničkom progresijom ovog oboljenja.
18. Napred pomenuti nalazi, proistekli iz neurovizuelizacionih istraživanja, predstavljaju dobru osnovu za definisanje *in vivo* biomarkera progresije AP i nude mogućnost definisanja dodatnih, merljivih kriterijuma, koji bi mogli biti od koristi u ranom postavljanju dijagnoze, definisanju subtipova bolesti, praćenju progresije bolesti, i konačno proceni efikasnosti terapije.
19. Uprkos činjenici da je glavni fokus pri sagledavanju obolelih od PSP usmeren na onesposobljavajuće motorne simptome, u našoj kohorti ovih bolesnika, kao glavna determinanta lošijeg HRQoL, identifikovana je apatija, sa većim uticajem na PCS, u odnosu na MCS kompozitni skor.
20. Ženski pol i veća starost u momentu pojave prvih simptoma su se izdvojili kao značajni prediktori pogoršanja HRQoL u PSP, ali bez potvrde ovih nalaza u finalnim modelima hijerarhijskih regresionih analiza.
21. Rezultati longitudinalnog praćenja HRQoL u PSP, ukazuju da je većina HRQoL domena sklona deterioraciji unutar jednogodišnjeg perioda praćenja, kako u fizičkoj, tako i u mentalnoj sferi funkcionisanja. Progresivno nagomilavanje motornih i nemotornih simptoma u PSP, uz nedostatak kauzalne terapije, kao i adekvatne podrške palijativnih i socijalnih službi ne dozvoljavaju bolesniku da razvije adekvatne sisteme adaptacije na novonastala ograničenja.
22. Glavni rezultati istraživanja HRQoL u MSA-P, ukazuju na lošije skorove u većini HRQoL domena u odnosu na PB, kao i da su motorni i autonomni simptomi glavne odrednice ovog pogoršanja.

23. Za razliku od rezultata dobijenih u kohorti obolelih od PSP, uočeno je da neuropsihijatrijske manifestacije u MSA-P imaju uticaj na mentalnu komponentu SF-36 skale, ali nijedna od ovih varijabli se nije našla među značajnim prediktorima HRQoL.
24. U longitudinalnom delu spitivanja HRQoL kod oboelih od MSA-P, ispostavilo se da je sa SF-36 skalom moguće registrovati pogoršanje kvaliteta života, ali sa umerenim vrednostima ES skora. S druge strane, UMSARS I, kao skala specifična za bolest, se pokazala senzitivnijom u detektovanju promena u sferi aktivnosti svakodnevnog života, sa visokim vrednostima ES skora.
25. Rezultati istraživanja HRQoL u AP imaju veliki značaj i omogućavaju da se lečenje i praćenje ovih bolesnika adekvatno usmeri, što vodi njihovom boljem zbrinjavanju, kao i boljoj organizaciji zdravstvenog sistema u skladu sa njihovim potrebama. Ne manje važno, ova studija ukazuje da bi skale za procenu HRQoL, trebale da budu obavezan deo protokola za klinička ispitivanja lekova, kojim se dodatno procenjuje efikasnost terapije.

7. LITERATURA

1. Kostic VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd, 1998.
2. Munhoz, R. P., Werneck, L. C. & Teive, H. A. G. The differential diagnoses of parkinsonism: Findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **112**, 431–435 (2010).
3. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).
4. Hughes, A. J., Daniel, S. E. & Lees, A. J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* **57**, 1497–1499 (2001).
5. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S. & Lees, A. J. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* **50**, 140–8 (1993).
6. Scholz, S. W. & Bras, J. Genetics underlying atypical parkinsonism and related neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 24629–24655 (2015).
7. Wenning, G. K., Litvan, I. & Tolosa, E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Movement Disorders* **26**, 1083–1095 (2011).
8. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
9. Charcot J-M. (March 20, 1888) Leçons du Mardi: Policlinique à la Salpêtrière. Paris: Bureaux du Progrès Médical, 1887–1888.
10. Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders. Humana Press, New Jersey, 2005.
11. Richardson, J. C., Steele, J. & Olszewski, J. Supranuclear Ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of 'Heterogenous system degeneration'. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **88**, 25–9 (1963).
12. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; **10**: 333–59)
13. Dejerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. Nouvelle iconographie de la Salpetriere: clinique des malacies du systeme nerveux 1900;**13**:330–370.
14. Shy, G. M. & Drager, G. A. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* **2**, 511–527 (1960).
15. Adams MR, Van Bogaert L, van der Eecken H. Nigro-striate and cerebello-nigro-striate degeneration (Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type). *Psychiatr Neurol (Basel)* 1961;**142**:219–259..

16. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1969;32:28–34.
17. Papp, M. I., Kahn, J. E. & Lantos, P. L. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the Neurological Sciences* **94**, 79–100 (1989).
18. Gilman, S. *et al.* Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Aut. Res* **8**, 359–362 (1998).
19. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y. & Lees, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* **125**, 861–870 (2002).
20. Golbe, L. I., Davis, P. H. & Bruce, S. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. **36**, (1988).
21. Nath, U. *et al.* The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* **124**, 1438–1449 (2001).
22. Schrag, A., Ben-Shlomo, Y. & Quinn, N. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* **354**, 1771–1775 (1999).
23. de Rijk, M. C. *et al.* Prevalence of Parkinson’s disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* **54**, S21-3 (2000).
24. Wermuth, L., Joensen, P., Bünger, N. & Jeune, B. High prevalence of Parkinson’s disease in the Faroe Islands. *Neurology* **49**, 426–32 (1997).
25. Chiò, A., Magnani, C. & Schiffer, D. Prevalence of Parkinson’s disease in Northwestern Italy: Comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov. Disord.* **13**, 400–405 (1998).
26. Caparros-Lefebvre, D. *et al.* Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain* **125**, 801–811 (2002).
27. Watanabe, H. *et al.* Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 patients. *Brain* **125**, 1070–1083 (2002).
28. Geser, F. *et al.* Progression of multiple system atrophy (MSA): A prospective natural history study by the European MSA study group (EMSA SG). *Mov. Disord.* **21**, 179–186 (2006).
29. Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M. & Kurland, L. T. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification, and mortality. *Ann. Neurol.* **16**, 278–282 (1984).
30. Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K. & Rocca, W. A. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* **49**, 1284–8 (1997).
31. Winter, Y. *et al.* Incidence of Parkinson’s disease and atypical parkinsonism: Russian

- population-based study. *Mov. Disord.* **25**, 349–356 (2010).
32. Linder, J., Stenlund, H. & Forsgren, L. Incidence of Parkinson's disease and Parkinsonism in northern Sweden: A population-based study. *Mov. Disord.* **25**, 341–348 (2010).
 33. Litvan, I. *et al.* Validity and Reliability of the Preliminary NINDS Neuropathologic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy and Related Disorders. *J. Neuropathol. & Exp. Neurol.* **55**, 97 LP-105 (1996).
 34. Dickson, D. W., Rademakers, R. & Hutton, M. L. Progressive supranuclear palsy: Pathology and genetics. in *Brain Pathology* **17**, 74–82 (2007).
 35. Daniel, S. E., De Bruin, V. M. S. & Lees, A. J. The clinical and pathological spectrum of steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): A reappraisal. *Brain* **118**, 759–770 (1995).
 36. Vitaliani, R. *et al.* The pathology of the spinal cord in progressive supranuclear palsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* **61**, 268–274 (2002).
 37. Iwasaki, Y. *et al.* Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology* **27**, 331–340 (2007).
 38. Hauw, J. J. *et al.* Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* **44**, 2015–9 (1994).
 39. Matsusaka, H. *et al.* Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: Significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol.* **96**, 248–252 (1998).
 40. Braak, H. & Braak, E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* **15**, 13–26 (1989).
 41. Dickson, D. W., Lin, W., Liu, W. K. & Yen, S. H. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy. *Brain Pathol.* **9**, 721–32 (1999).
 42. Benarroch, E. E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. Retrieved from <http://www.scopus.co>. *Mayo Clinic Proceedings* **68**, 988–1001 (1993).
 43. Wenning, G. K., Tison, F., Ben Shlomo, Y., Daniel, S. E. & Quinn, N. P. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov. Disord.* **12**, 133–147 (1997).
 44. Fellner, L. *et al.* Anle138b partly ameliorates motor deficits despite failure of neuroprotection in a model of advanced multiple system atrophy. *Front. Neurosci.* **10**, (2016).
 45. Albers, D. S. & Augood, S. J. New insights into progressive supranuclear palsy. *Trends Neurosci.* **24**, 347–53 (2001).
 46. Andreadis, a, Brown, W. M. & Kosik, K. S. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* **31**, 10626–10633 (1992).
 47. Goedert, M., Spillantini, M. G., Potier, M. C., Ulrich, J. & Crowther, R. A. Cloning and

- sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J.* **8**, 393–9 (1989).
48. Iqbal, K. *et al.* Pharmacological targets to inhibit Alzheimer neurofibrillary degeneration. *J Neural Transm Suppl* 309–319 (2002).
 49. Iqbal, K. *et al.* Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. *J. Neural Transm. Suppl.* **59**, 213–22 (2000).
 50. Gamblin, T. C., Berry, R. W. & Binder, L. I. Modeling Tau Polymerization in Vitro: A Review and Synthesis. *Biochemistry* **42**, 15009–15017 (2003).
 51. Flament, S., Delacourte, A., Verny, M., Hauw, J. J. & Javoy-Agid, F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy - Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol.* **81**, 591–596 (1991).
 52. Morris, H. R. *et al.* Tau exon 10 +16 mutation FTDP-17 presenting clinically as sporadic young onset PSP. *Neurology* **61**, 102–4 (2003).
 53. Rohrer, J. D. *et al.* Novel L284R MAPT mutation in a family with an autosomal dominant progressive supranuclear palsy syndrome. *Neurodegener. Dis.* **8**, 149–152 (2011).
 54. Poorkaj, P. *et al.* An R5L ?? mutation in a subject with a progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann. Neurol.* **52**, 511–516 (2002).
 55. Morris, H. R. *et al.* The tau gene A0 polymorphism in progressive supranuclear palsy and related neurodegenerative diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **66**, 665–7 (1999).
 56. Higgins, J. J., Litvan, I., Pho, L. T., Li, W. & Nee, L. E. Progressive supranuclear gaze palsy is in linkage disequilibrium with the tau and not the alpha-synuclein gene. *Neurology* **50**, 270–23. (1998).
 57. Bennett, P. *et al.* Direct genetic evidence for involvement of tau in progressive supranuclear palsy. European Study Group on Atypical Parkinsonism Consortium. *Neurology* **51**, 982–985 (1998).
 58. Oliva, R. *et al.* Significant changes in the tau A0 and A3 alleles in progressive supranuclear palsy and improved genotyping by silver detection. *Arch Neurol* **55**, 1122–1124 (1998).
 59. Baker, M. *et al.* Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 711–715 (1999).
 60. Höglinger, G. U. *et al.* Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat. Genet.* **43**, 699–705 (2011).
 61. Litvan, I., Baker, M. & Hutton, M. Tau genotype: no effect on onset, symptom severity, or survival in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **57**, 138–140 (2001).
 62. Spillantini, M. G. *et al.* Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci. Lett.* **251**, 205–8 (1998).

63. Fanciulli, a & Wenning, G. Multiple-System Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **372**, 249–263 (2015).
64. Song, Y. J. C. *et al.* p25 α Relocalizes in Oligodendroglia from Myelin to Cytoplasmic Inclusions in Multiple System Atrophy. *Am. J. Pathol.* **171**, 1291–1303 (2007).
65. Watts, J. C. *et al.* Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 19555–19560 (2013).
66. Prusiner, S. B. *et al.* Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112**, E5308–E5317 (2015).
67. Vidal, J.-S., Vidailhet, M., Derkinderen, P., Tzourio, C. & Alp?rovitch, A. Familial aggregation in atypical Parkinson’s disease: A case control study in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol.* **257**, (2010).
68. Mitsui, J. *et al.* Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 233–44 (2013).
69. Sailer, A. *et al.* A genome-wide association study in multiple system atrophy. **0**, 1591–1598 (2016).
70. Soto-Otero, R., Méndez-Álvarez, E., Sánchez-Sellero, I., Cruz-Landeira, A. & Lamas, M. L. R. Reduction of rat brain levels of the endogenous dopaminergic proneurotoxins 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline by cigarette smoke. *Neurosci. Lett.* **298**, 187–190 (2001).
71. Niwa, T. *et al.* Migration of tetrahydroisoquinoline, a possible parkinsonian neurotoxin, into monkey brain from blood as proved by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **452**, 85–91 (1988).
72. Makino, Y., Ohta, S., Tachikawa, O. & Hirobe, M. Presence of tetrahydroisoquinoline and 1-methyl-tetrahydro-isoquioline in foods: Compounds related to Parkinson’s disease. *Life Sci.* **43**, 373–378 (1988).
73. McCrank, E. & Rabheru, K. Four cases of progressive supranuclear palsy in patients exposed to organic solvents. *Can. J. Psychiatry* **34**, 934–936 (1989).
74. McKee, A. C. *et al.* TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* **69**, 918–929 (2010).
75. Sturm, E. & Stefanova, N. Multiple System Atrophy: Genetic or Epigenetic? *Exp. Neurobiol.* **23**, 277 (2014).
76. Postuma, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders* **30**, 1591–1601 (2015).
77. Ling, H., Massey, L. A., Lees, A. J., Brown, P. & Day, B. L. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson’s disease. *Brain* **135**, 1141–1153 (2012).
78. Gilman, S. *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* **71**, 670–676 (2008).

79. Williams, D. R. *et al.* Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson ' s syndrome and. 1247–1258 (2005). doi:10.1093/brain/awh488
80. Armstrong, M. J. *et al.* Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* **80**, 496–503 (2013).
81. Respondek, G. *et al.* The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov. Disord.* **29**, 1758–1766 (2014).
82. Gibb, W. R. & Lees, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **51**, 745–752 (1988).
83. Wenning, G. K., Ben Shlomo, Y., Magalhaes, M., Daniel, S. E. & Quinn, N. P. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* **117**, 835–845 (1994).
84. Defebvre, L. Myoclonus and extrapyramidal diseases. *Neurophysiol.Clin.* **36**, 319–325 (2006).
85. Thompson, P. D. *et al.* The myoclonus in corticobasal degeneration: Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. *Brain* **117**, 1197–1207 (1994).
86. Rossi, M. *et al.* Facial tremors in patients with and without parkinsonism. *Neurol. Sci.* **37**, 1999–2002 (2016).
87. Khan, N. L. *et al.* Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: Clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* **128**, 2786–2796 (2005).
88. Hellmann, M. A., Melamed, E., Steinmetz, A. P. & Djaldetti, R. Unilateral lower limb rest tremor is not necessarily a presenting symptom of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 924–927 (2010).
89. Marttila, R. J. & Rinne, U. K. DISABILITY AND PROGRESSION IN PARKINSON'S DISEASE. *Acta Neurol. Scand.* **56**, 159–169 (1977).
90. Gazibara, T. *et al.* Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* **30**, 349–352 (2015).
91. Respondek, G. *et al.* Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov. Disord.* **0**, 1–11 (2017).
92. Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E. & Giladi, N. Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders* **19**, 871–884 (2004).
93. Müller, J. *et al.* Freezing of gait in postmortem-confirmed atypical parkinsonism. *Mov. Disord.* **17**, 1041–1045 (2002).
94. Lieberman, A., Deep, A., Dhall, R., Tran, A. & Liu, M. J. Early freezing of gait: Atypical versus typical parkinson disorders. *Parkinsons. Dis.* **2015**, 1–5 (2015).

95. Mestre, D., Blin, O. & Serratrice, G. Contrast sensitivity is increased in a case of nonparkinsonian freezing gait. *Neurology* **42**, 189–94 (1992).
96. Köllensperger, M. *et al.* Red flags for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **23**, 1093–9 (2008).
97. Batla, A., Nehru, R. & Vijay, T. Vertical wrinkling of the forehead or Procerus sign in Progressive Supranuclear Palsy. *J. Neurol. Sci.* **298**, 148–149 (2010).
98. Golbe, L. I., Lepore, F. E. & Davis, P. H. Eyelid movement abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **4**, 297–302 (1989).
99. Müller, J. *et al.* Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch. Neurol.* **58**, 259–264 (2001).
100. Schatz, I. J. *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. in *Clinical Autonomic Research* **6**, 125–126 (1996).
101. Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E. & Wenning, G. K. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *The Lancet Neurology* **11**, 361–368 (2012).
102. Wenning, G. K. *et al.* Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67**, 620–623 (1999).
103. Jost, W. H. & Augustis, S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: No correlation with the duration of the disease. *Park. Relat. Disord.* **21**, 314–316 (2015).
104. Jost, W. H., Del Tredici, K., Landvogt, C. & Braune, S. Importance of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy/single photon emission computed tomography for diagnosis and differential diagnostics of Parkinson syndromes. *Neurodegener. Dis.* **7**, 341–347 (2010).
105. Beck, R. O., Betts, C. D. & Fowler, C. J. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J. Urol.* **151**, 1336–41 (1994).
106. Chandiramani, V. a, Palace, J. & Fowler, C. J. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br. J. Urol.* **80**, 100–4 (1997).
107. Yamamoto, T. *et al.* Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *Neurourol. Urodyn.* **33**, (2014).
108. Mahowald, M. W. & Schenck, C. H. REM sleep behaviour disorder: A marker of synucleinopathy. *The Lancet Neurology* **12**, 417–419 (2013).
109. Kaufmann, H. *et al.* Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann. Neurol.* **81**, 287–297 (2017).
110. Cummings, J. L. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology* **54**, 147–154 (2003).

111. Litvan, I., Mega, M. S., Cummings, J. L. & Fairbanks, L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* **47**, 1184–1189 (1996).
112. Gerstenecker, A., Duff, K., Mast, B. & Litvan, I. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res.* **210**, 1205–1210 (2013).
113. Aarsland, D., Litvan, I. & Larsen, J. P. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **13**, 42–49 (2001).
114. Borroni, B., Alberici, A., Agosti, C., Cosseddu, M. & Padovani, A. Pattern of behavioral disturbances in corticobasal degeneration syndrome and progressive supranuclear palsy. *Int. psychogeriatrics* **21**, 463–8 (2009).
115. Millar, D., Griffiths, P., Zermansky, A. J. & Burn, D. J. Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **21**, 199–207 (2006).
116. Cordato, N. J., Halliday, G. M., Caine, D. & Morris, J. G. L. Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **21**, 632–638 (2006).
117. Brown, R. G. *et al.* system atrophy and progressive supranuclear palsy. 2382–2393 (2010). doi:10.1093/brain/awq158
118. Stankovic, I. *et al.* Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) study group. *Mov. Disord.* **29**, 857–867 (2014).
119. Isella, V. *et al.* The applause sign in cortical and cortical-subcortical dementia. *J. Neurol.* **260**, 1099–1103 (2013).
120. Dubois, B. *et al.* 'Applause sign' helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* **64**, 2132–2133 (2005).
121. Josephs, K. A. & Duffy, J. R. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr. Opin. Neurol.* **21**, 688–692 (2008).
122. Wenning, G. K. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 434–440 (2000).
123. Quinn, N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **52**, 78–89 (1989).
124. Wenning, G. K. *et al.* What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 434–440 (2000).
125. Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A. & Höglinger, G. U. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* **113**, 61–69 (2016).

126. Respondek, G. & Höglinger, G. U. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* **22 Suppl 1**, S34-6 (2016).
127. Williams, D. R., Warren, J. D. & Lees, A. J. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 652–5 (2008).
128. Williams, D. R., Warren, J. D. & Lees, a J. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 652–655 (2008).
129. Joutsa, J., Gardberg, M., Røyttä, M. & Kaasinen, V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Park. Relat. Disord.* **20**, 840–844 (2014).
130. Birdi, S. *et al.* Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: Report on 16 autopsied cases. *Movement Disorders* **17**, 1255–1264 (2002).
131. Josephs, K. A. & Dickson, D. W. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy Brain Bank. *Mov. Disord.* **18**, 1018–1026 (2003).
132. Osaki, Y. *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* **19**, 181–189 (2004).
133. Golbe, L. I., Davis, P. H., Schoenberg, B. S. & Duvoisin, R. C. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* **38**, 1031–4 (1988).
134. Höglinger, G. U. *et al.* Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy - The Movement Disorder Society Criteria. *Mov. Disord.* **0**, 1–12 (2017).
135. Koga, S. *et al.* When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA. *Neurology* **85**, 404–412 (2015).
136. Williams, D. R. & Lees, A. J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* **8**, 270–279 (2009).
137. Williams, D. R. *et al.* Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* **130**, 1566–1576 (2007).
138. Jellinger, K. A. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegener. Dis.* **5**, 339–346 (2008).
139. Horimoto, Y. *et al.* Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - When do the findings appear, and what is the course? *J. Neurol.* **249**, 847–854 (2002).
140. Ling, H. *et al.* Minimal change multiple system atrophy: An aggressive variant? *Mov. Disord.* **30**, 960–967 (2015).
141. Petrovic, I. N. *et al.* Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: A diagnostic catch. *Mov. Disord.* **27**, 1186–1190 (2012).
142. Watanabe, H. *et al.* Expanding concept of clinical conditions and symptoms in multiple

- system atrophy. *Rinsho Shinkeigaku* **56**, 457–464 (2016).
143. Aoki, N. *et al.* Atypical multiple system atrophy is a new subtype of frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal lobar degeneration associated with α -synuclein. *Acta Neuropathol.* **130**, 93–105 (2015).
 144. Glasmacher, S. A., Leigh, P. N. & Saha, R. A. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp-2016-314956 (2017). doi:10.1136/jnnp-2016-314956
 145. Müller, J. *et al.* Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* **55**, 888–891 (2000).
 146. Sullivan, S. S. O., Massey, L. A., Williams, D. R., Kempster, P. A. & Holton, J. L. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. 1362–1372 (2008). doi:10.1093/brain/awn065
 147. Wenning, G. K. *et al.* The natural history of multiple system atrophy: A prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* **12**, 264–274 (2013).
 148. Low, P. A. *et al.* Natural history of multiple system atrophy in the USA: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* **14**, (2015).
 149. Figueroa, J. J. *et al.* Multiple system atrophy: Prognostic indicators of survival. *Mov. Disord.* **29**, 1151–1157 (2014).
 150. Messina, D. *et al.* Patterns of brain atrophy in Parkinson’s disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 172–176 (2011).
 151. Padovani, A. *et al.* Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 457–63 (2006).
 152. Massey, L. A. *et al.* Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **27**, 1754–1762 (2012).
 153. Whitwell, J. L. *et al.* Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Mov. Disord.* **0**, 1–17 (2017).
 154. Whitwell, J. L. *et al.* Midbrain atrophy is not a biomarker of progressive supranuclear palsy pathology. *Eur. J. Neurol.* **20**, 1417–1422 (2013).
 155. Massey, L. A. *et al.* The midbrain to pons ratio: A simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology* **80**, 1856–1861 (2013).
 156. Quattrone, A. *et al.* MR Imaging Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson Disease and the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *Radiology* **246**, 214–221 (2008).
 157. Morelli, M. *et al.* Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* **29**, 488–495 (2014).

158. Quattrone, A. *et al.* MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism. *Neurology* **87**, 1266–1273 (2016).
159. Paviour, D., Price, S. L., Jahanshahi, M., Lees, A. J. & Fox, N. C. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Mov. Disord.* **21**, 989–996 (2006).
160. Cordato, N. J. *et al.* Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain* **125**, 789–800 (2002).
161. Agosta, F. *et al.* The in vivo distribution of brain tissue loss in Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism: A VBM-DARTEL study. *Eur. J. Neurosci.* **32**, 640–647 (2010).
162. Hotter, A., Esterhammer, R., Schocke, M. F. H. & Seppi, K. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Mov. Disord.* **24**, (2009).
163. Lee, W. H., Lee, C. C., Shyu, W. C., Chong, P. N. & Lin, S. Z. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *Am. J. Neuroradiol.* **26**, 2238–2242 (2005).
164. Schulz, J. B. *et al.* Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson’s syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann.Neurol.* **45**, 65–74 (1999).
165. Scherfler, C. *et al.* Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology* **86**, 1242–1249 (2016).
166. Paviour, D. C., Thornton, J. S., Lees, A. J. & Jäger, H. R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **22**, 68–74 (2007).
167. Worker, A. *et al.* Diffusion tensor imaging of Parkinson’s disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: A tract-based spatial statistics study. *PLoS One* **9**, (2014).
168. Ito, S., Makino, T., Shirai, W. & Hattori, T. Diffusion tensor analysis of corpus callosum in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* **50**, 981–985 (2008).
169. Agosta, F. *et al.* Clinical and cognitive correlates of white matter tract damage in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **27**, S224 (2012).
170. Paviour, D. C., Price, S. L., Jahanshahi, M., Lees, A. J. & Fox, N. C. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: Rates and regions of atrophy. *Brain* **129**, 1040–1049 (2006).
171. Reginold, W. *et al.* Longitudinal quantitative MRI in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 222–225 (2014).
172. Dutt, S. *et al.* Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology* **87**, (2016).
173. Josephs, K. A. *et al.* Modeling trajectories of regional volume loss in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **28**, 1117–1124 (2013).

174. Zhang, Y. *et al.* Progression of microstructural degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *PLoS One* **11**, (2016).
175. Brenneis, C. *et al.* Progression of brain atrophy in multiple system atrophy: A longitudinal VBM study. *J. Neurol.* **254**, 191–196 (2007).
176. Lee, J. H., Kim, T. H., Mun, C. W., Kim, T. H. & Han, Y. H. Progression of subcortical atrophy and iron deposition in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes. *J. Neurol.* **262**, 1876–1882 (2015).
177. Seppi, K. *et al.* Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: A serial diffusion MR study. *Neuroimage* **31**, 240–245 (2006).
178. Pellecchia, M. T. *et al.* Progression of striatal and extrastriatal degeneration in multiple system atrophy: A longitudinal diffusion-weighted MR study. *Mov. Disord.* **26**, 1303–1309 (2011).
179. Schrag, A. *et al.* Health-related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **18**, 1464–1469 (2003).
180. Schrag, a, Selai, C., Quinn, N. & Hobart, J. Measuring health-related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurocase* **11**, 246–9 (2005).
181. Schrag, A. *et al.* A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **25**, 1077–1081 (2010).
182. Winter, Y. *et al.* Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurodegener. Dis.* **8**, 438–446 (2011).
183. May, S. *et al.* Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **22**, 2371–2377 (2007).
184. Schrag, A. *et al.* Health-related quality of life in multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **21**, 809–15 (2006).
185. Kollensperger, M. *et al.* Progression of dysautonomia in multiple system atrophy: A prospective study of self-perceived impairment. *Eur. J. Neurol.* **14**, 66–72 (2007).
186. Gibb, W. R. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad. Med. J.* **64**, 345–51 (1988).
187. Williams, D. R., Holton, J. L., Strand, K., Revesz, T. & Lees, A. J. Pure akinesia with gait freezing: A third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **22**, 2235–2241 (2007).
188. Goetz, C. G. *et al.* Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* **23**, 2129–2170 (2008).
189. Golbe, L. I. & Ohman-strickland, P. A. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. 1552–1565 (2007). doi:10.1093/brain/awm032

190. Wenning, G. K. *et al.* Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov. Disord.* **19**, 1391–1402 (2004).
191. Hoehn, M. & Yahr, M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* **57**, 318 and 16 pages following (1967).
192. Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & van Hilten, J. J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov. Disord.* **19**, 1306–1312 (2004).
193. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
194. Dubois, B., Slachevsky, a, Litvan, I. & Pillon, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* **55**, 1621–1626 (2000).
195. Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. & Hodges, J. R. The Addenbrooke's Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **21**, 1078–1085 (2006).
196. Mattis, S. Dementia Rating Scale. *Resour. Inc Odessa, F.L Psychol. Assess.* (1988).
197. Hamilton, M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *J. Med.* **61**, 81–82 (1959).
198. Leentjens, A. F. G. *et al.* The Parkinson anxiety scale (PAS): Development and validation of a new anxiety scale. *Mov. Disord.* **29**, 1035–1043 (2014).
199. Hamilton, M. C. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). *Redloc* **23**, 56–62 (1960).
200. Beck, A., Steer, R. & Brown, G. Beck Depression Inventory-II. *San Antonio* 12–15 (1996). doi:10.1037/t00742-000
201. Starkstein, S. E. *et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **4**, 134–139 (1992).
202. Cummings, J. L. *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308–2314 (1994).
203. Jovičić, N. S., Saranovac, L. V & Popović, D. B. Wireless distributed functional electrical stimulation system. *J. Neuroeng. Rehabil.* **9**, 54 (2012).
204. Fischl, B. & Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 11050–11055 (2000).
205. Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A. & Di Chiro, G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* **201**, 637–48 (1996).
206. Smith, S. M. *et al.* Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* **31**, 1487–1505 (2006).
207. Nichols, T. E. & Holmes, A. P. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* **15**, 1–25 (2002).
208. Smith, S. M. & Nichols, T. E. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of

- smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* **44**, 83–98 (2009).
209. Lancaster, J. L. *et al.* Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp.* **10**, 120–131 (2000).
210. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**, 95–113 (2007).
211. Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M. & Gandek, B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. *Bost. New Engl. Med. Cent.* 1 v. (various pagings) (1993).
212. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y. & Lees, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* **125**, 861–870 (2002).
213. Aquila, C. *et al.* Parkinsonism and Related Disorders Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. *Park. Relat. Disord.* **19**, 980–985 (2013).
214. Chiu, W. Z. *et al.* Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. 441–446 (2010). doi:10.1136/jnnp.2009.195719
215. Nath, U., Thomson, R. G., Lees, A. J. & Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy A clinical cohort study. (2003).
216. Papapetropoulos, S., Gonzalez, J. & Mash, D. C. Natural history of progressive supranuclear palsy: a clinicopathologic study from a population of brain donors. *Eur. Neurol.* **54**, 1–9 (2005).
217. Santacruz, P., Utzl, B., Litvan, I. & Grafman, J. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology* **50**, 1637–1647 (1998).
218. Contribution, O. Progression of Dysarthria and Dysphagia in Postmortem-Confirmed Parkinsonian Disorders. **58**, (2001).
219. Morris, H. R. *et al.* Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* **125**, 969–75 (2002).
220. Klockgether, T. *et al.* The natural history of degenerative ataxia : a retrospective study in 466 patients. 589–600 (1998).
221. Ben-Shlomo, Y., Wenning, G. K., Tison, F. & Quinn, N. P. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* **48**, 384–93 (1997).
222. Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Magalhaes, M., Daniel, S. E. & Quinn, N. P. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**, 160–166 (1995).
223. Schrag, A., Wenning, G. K., Quinn, N. & Ben-Shlomo, Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* **23**, 294–296 (2008).

224. Schulz, J. B. *et al.* Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **57**, 1047–56 (1994).
225. Tada, M. *et al.* Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch. Neurol.* **64**, 256–60 (2007).
226. Brown, R. G. *et al.* Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* **133**, 2382–2393 (2010).
227. Kitayama, M., Wada-Isoe, K., Irizawa, Y. & Nakashima, K. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *Eur. J. Neurol.* **16**, 589–94 (2009).
228. Siri, C. *et al.* A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J. Neural Transm.* **120**, 613–8 (2013).
229. Lyoo, C. H. *et al.* Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. *Brain* **131**, 438–446 (2008).
230. Iansek, R., Huxham, F. & McGinley, J. The sequence effect and gait festination in parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov. Disord.* **21**, 1419–1424 (2006).
231. Espay, A. J. *et al.* Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 2504–2508 (2011).
232. Kang, S. Y. *et al.* Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2148–2155 (2010).
233. Desmurget, M., Grafton, S. T., Vindras, P., Gréa, H. & Turner, R. S. The basal ganglia network mediates the planning of movement amplitude. *Eur. J. Neurosci.* **19**, 2871–2880 (2004).
234. Koop, M. M., Hill, B. C. & Bronte-Stewart, H. M. Perceptual errors increase with movement duration and may contribute to hypokinesia in Parkinson's disease. *Neuroscience* **243**, 1–12 (2013).
235. Wu, T. & Hallett, M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* **128**, 2250–9 (2005).
236. Lee, E. *et al.* Neural correlates of progressive reduction of bradykinesia in de novo Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **20**, 1376–1381 (2014).
237. Dickson, D. W. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, (2012).
238. Han, H. J. *et al.* Behavioral changes as the earliest clinical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J. Clin. Neurol.* **6**, 148–51 (2010).
239. Pekmezovic, T. *et al.* Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: one-year follow-up. *J Neurol* **262**, 2042–2048 (2015).

240. Yatabe, Y. *et al.* Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* **11**, 54–59 (2011).
241. Levy, R. & Dubois, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex* **16**, 916–928 (2006).
242. Levy, R. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique* **168**, 585–597 (2012).
243. Kulisevsky, J. *et al.* Neuropsychiatric assessment of Gilles de la Tourette patients: Comparative study with other hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Movement Disorders* **16**, 1098–1104 (2001).
244. Brenneis, C. *et al.* Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 246–9 (2004).
245. Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P. & Krack, P. Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology* **14**, 518–531 (2015).
246. Radakovic, R. *et al.* Multidimensional apathy in ALS: validation of the Dimensional Apathy Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**, 663–669 (2016).
247. Stamelou, M. *et al.* Power calculations and placebo effect for future clinical trials in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **31**, 742–7 (2016).
248. Ghosh, B. C. P., Carpenter, R. H. S. & Rowe, J. B. A Longitudinal Study of Motor, Oculomotor and Cognitive Function in Progressive Supranuclear Palsy. *PLoS One* **8**, (2013).
249. Rittman, T. *et al.* The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 544–51 (2013).
250. Stamelou, M. *et al.* The frontal assessment battery is not useful to discriminate progressive supranuclear palsy from frontotemporal dementias. *Park. Relat. Disord.* **21**, 1264–1268 (2015).
251. Kaszás, B. *et al.* Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **18**, 553–556 (2012).
252. Zahodne, L. B. *et al.* Mood and motor trajectories in Parkinson's disease: Multivariate latent growth curve modeling. *Neuropsychology* **26**, 71–80 (2012).
253. Litvan, I. & Kong, M. Rate of decline in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **29**, 463–8 (2014).
254. Cummings, J. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* **50**, 873–880 (1993).
255. Jecmenica-Lukic, M., Petrovic, I. N., Pekmezovic, T. & Kostic, V. S. Clinical outcomes of

- two main variants of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: A prospective natural history study. *J. Neurol.* **261**, 1575–1583 (2014).
256. Du, A. T. *et al.* Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* **130**, 1159–1166 (2007).
257. June, S. K. *et al.* Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage* **27**, 210–221 (2005).
258. Whitwell, J. L., Master, A. V., Avula, R. & Kantarci, K. NIH Public Access. **68**, 753–760 (2012).
259. Caso, F. *et al.* Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome is related to white matter damage. *Park. Relat. Disord.* **31**, 65–71 (2016).
260. Whitwell, J. L. *et al.* Diffusion tensor imaging comparison of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 493–8 (2014).
261. Whitwell, J. L. *et al.* Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* **75**, 1879–1887 (2010).
262. Agosta, F. *et al.* Clinical, cognitive, and behavioural correlates of white matter damage in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol.* **261**, 913–924 (2014).
263. Tsuboi, Y. *et al.* Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **60**, 1766–1769 (2003).
264. Clavaguera, F., Hench, J., Goedert, M. & Tolnay, M. Invited review: Prion-like transmission and spreading of tau pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology* **41**, 47–58 (2015).
265. Dickson, D. W., Kouri, N., Murray, M. E. & Josephs, K. A. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-Tau (FTLD-Tau). in *Journal of Molecular Neuroscience* **45**, 384–389 (2011).
266. Nishimura, M., Namba, Y., Ikeda, K. & Oda, M. Glial fibrillary tangles with straight tubules in the brains of patients with progressive supranuclear palsy. *Neurosci. Lett.* **143**, 35–8 (1992).
267. Yamada, T., McGeer, P. L. & McGeer, E. G. Appearance of paired nucleated, Tau-positive glia in patients with progressive supranuclear palsy brain tissue. *Neurosci. Lett.* **135**, 99–102 (1992).
268. Agosta, F. *et al.* MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum. Brain Mapp.* **36**, 2602–2614 (2015).
269. Caso, F. *et al.* In vivo signatures of nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia caused by FTLD pathology. *Neurology* **82**, 239–247 (2014).
270. Dopper, E. G. P. *et al.* Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology* **80**, 814–823 (2013).

271. Lam, B. Y. K., Halliday, G. M., Irish, M., Hodges, J. R. & Piguet, O. Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 3547–3557 (2014).
272. Gardner, R. C. *et al.* Intrinsic connectivity network disruption in progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* **73**, 603–616 (2013).
273. Tessitore, A. *et al.* Clinical correlations of microstructural changes in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol. Aging* **35**, 2404–2410 (2014).
274. Whitwell, J. L. *et al.* Imaging measures predict progression in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **27**, 1801–1804 (2012).
275. Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S. & Filley, C. M. Cerebral white matter: Neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1142**, 266–309 (2008).
276. Hornberger, M., Geng, J. & Hodges, J. R. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2502–2512 (2011).
277. Santillo, A. F. *et al.* Grey and white matter clinico-anatomical correlates of disinhibition in neurodegenerative disease. *PLoS One* **11**, (2016).
278. Kvikström, P. *et al.* Selective frontal neurodegeneration of the inferior fronto-occipital fasciculus in progressive supranuclear palsy (PSP) demonstrated by diffusion tensor tractography. *BMC Neurol.* **11**, 13 (2011).
279. Kostić, V. S. & Filippi, M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: Magnetic resonance imaging studies. *Journal of the Neurological Sciences* **310**, 61–63 (2011).
280. Brown, C. A., Cheng, E. M., Hays, R. D., Vassar, S. D. & Vickrey, B. G. SF-36 includes less Parkinson Disease (PD)-targeted content but is more responsive to change than two PD-targeted health-related quality of life measures. *Qual. Life Res.* **18**, 1219–1237 (2009).
281. Benito-León, J. *et al.* Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: The ANIMO study. *Mov. Disord.* **27**, 211–218 (2012).
282. Varanese, S., Perfetti, B., Ghilardi, M. F. & Di Rocco, A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One* **6**, (2011).
283. Cordato, N. J. *et al.* Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain* **125**, 789–800 (2002).
284. Winter, Y. *et al.* Cost-of-illness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol.* **258**, 1827–1834 (2011).
285. Higginson, I. J. *et al.* Symptoms and Quality of Life in Late Stage Parkinson Syndromes: A Longitudinal Community Study of Predictive Factors. *PLoS One* **7**, (2012).
286. Meissner, W. G. *et al.* Assessment of quality of life with the multiple system atrophy health-related quality of life scale. *Mov. Disord.* **27**, 1574–7 (2012).

287. Kass-Iliyya, L., Kobylecki, C., Mcdonald, K. R., Gerhard, A. & Silverdale, M. A. Pain in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy compared to Parkinson's disease. *Brain Behav.* **5**, 2–5 (2015).
288. Colosimo, C. *et al.* Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: The PRIAMO study. *J. Neurol.* **257**, 5–14 (2010).
289. Benrud-Larson, L. M., Sandroni, P., Schrag, A. & Low, P. A. Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **20**, 951–957 (2005).
290. Pekmezovic, T. *et al.* Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: one-year follow-up. *J. Neurol.* **262**, 2042–2048 (2015).

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Milica Ječmenica-Lukić rođena je 03.03.1980. godine u Bajinoj Bašti, gde je završila osnovno školovanje i Gimnaziju „Josif Pančić”, kao „đak generacije”.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1998., a diplomirala 2005.godine sa prosečnom ocenom 9,80. Dobitnik je brojnih priznanja i stipendija tokom osnovnih studija.

Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije angažovana je od januara 2008. godine. Specijalistički ispit iz neurologije sa maksimalnom ocenom položila je januara 2016. godine i angažovana je kao neurolog Odeljenja za neurodegenerativne bolesti i nevoljne pokrete (IV kliničko odeljenje), kao i Kabineta za terapijsku primenu botulinskog toksina Klinike za neurologiju.

Poslediplomske studije upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2008. godine. Dve godine kasnije, odbranila je završni rad akademske specijalizacije iz neurologije sa temom „*Kliničke i radiografske karakteristike progresivne supranuklearne paralize*“, pod mentorstvom akademika Vladimira Kostića, i potom upisala doktorske studije iz neurologije na istom fakultetu. Od 2008. godine učestvuje kao istraživač-saradnik na projektima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije iz oblasti neurodegenerativnih bolesti. Usavršavala se 2010.g. tokom 8 nedelja na Neurološkoj klinici Univerzitetske bolnice u Insbriku (Austrija), pod mentorstvom prof. dr Gregor Wenning-a i prof. dr Werner Poewe-a.

Autor je i koautor više od 20 radova objavljenih u naučnim časopisima koji se citiraju na *PubMed*-u. Imala je usmene i poster prezentacije na domaćim i stranim kongresima, kao i predavanja u okviru programa kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Dobitnica je prve nagrade na Letnjoj naučnoj školi za mlade neurologe u organizaciji Evropskog udruženja za nevoljne pokrete (Marburg, Nemačka, 2009. godine), prve nagrade na Evropskoj školi distonija za mlade neurologe, (Queen Square, London, Velika Britanija, 2013.godine), kao i nagrade „10 najboljih postera” na Nacionalnom kongresu neurologa (Beograd, Srbija, 2013.godine)

Član je Svetskog udruženja za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete (MDS), Evropskog udruženja neurologa (EAN), Društva neruologa Srbije (DNS), Društva mladih neurologa Srbije (DMNS), kao i Srpskog lekarskog društva (SLD).

Udata je i majka dvoje dece, Koste (6 godina) i Nađe (1 godinu).

LISTA SKRAĆENICA

- ACE-R revidirana verzija Adenbrooks-ovog testa
- AP atipični parkinsonizam
- BDI-II Bekova skala za depresiju
- CV koeficijent varijacije
- DLT demencija Lewy-jevih tela
- DRS Mattis-ova skala za procenu kognitivnog statusa
- DT difuzioni tenzor
- FAB test za ispitivanje frontalne kognitivne disfunkcije
- FOG „freezing“ hoda
- FT „finger tapping“
- FTD frontotemporalna demencija
- GCI glijalna citoplazmatska inkluzija
- GP globus pallidus
- H&Y stadijum Hoehn-ove i Yahr-a
- HAMA Hamiltonova skala za procenu anksioznosti
- HAMD Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
- HRQoL kvalitet života povezan sa zdravljem
- KBD kortikobazalna degeneracija
- KBS kortikobazalni sindrom
- LC locus coeruleus
- MCP srednji cerebelarni pedunkul
- MCS mentalni kompozitni skor
- MMSE Mini-Mental test
- MR magnetna rezonanca
- MRPI parkinsonizam indeks na magnetnoj rezonanci
- MSA multipla sistemska atrofija
- MSA-C cerebelarna forma multiple sistemske atrofije

- MSA-P parkinsona forma multiple sistemske atrofije
- NFK neurofibrilarna klubad
- NPI neuropsihijatrijski upitnik
- OH ortostatska hipotenzija
- OPCA olivopontocerebelarna atrofija
- P/M odnos površine ponsa i površine srednjeg mozga
- PB Parkinsonova bolest
- PCS fizički kompozitni skor
- PSP progresivna supranuklearna paraliza
- PSP-P parkinsona forma progresivne supranuklearne paralize
- PSP-RS Richardson-ova forma progresivne supranuklearne paralize
- PSPRS Skala za procenu PSP
- RAVLT Reyov test verbalnog učenja
- RBD poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja
- ROI region od interesa
- SCOPA-AUT Upitnik za ispitivanje autonomnih simptoma
- SCP gornji cerebelarni pedunkul
- SF-36 generički upitnik za procenu kvaliteta života
- SN substantia nigra
- SND strijatonigralna degeneracija
- STJ suptalamičko jedro
- UMSARS Unifikovana skala za procenu multiple sistemske atrofije
- UPDRS Unifikovana skala za procenu Parkinsonove bolesti
- ZK zdrave kontrole

PRILOZI

Prilog 1a: Klinički kriterijumi (NINDS-SPSP) za dijagnozu PSP (prema Litvan i sar., 1996)³³

<u>I MOGUĆA</u>
<p>Sporo progresivan poremećaj</p> <p>Početak bolesti ≥ 40 god</p> <p>ILI:</p> <p>Paraliza vertikalnog pogleda* (naviše ili naniže ili zajedno)</p> <p>ILI:</p> <p>Usporavanje vertikalnih sakada* i izražena posturalna nestabilnost sa padovima unutar prve godine bolesti. Ne postoje dokazi o drugim bolestima koje bi mogle objasniti gore navedene simptome, kako je navedeno u obaveznim ekskluzionim kriterijumima</p> <p>*ograničenje veće od 50% od normalnog raspona</p>
<u>II VEROVATNA</u>
<p>Sporo progresivan poremećaj</p> <p>Početak bolesti ≥ 40 god</p> <p>Paraliza vertikalnog pogleda* (naviše ili naniže ili zajedno) i izražena posturalna nestabilnost sa padovima unutar prve godine bolesti. Ne postoje dokazi o drugim bolestima koje bi mogle objasniti gore navedene simptome, kako je navedeno u obaveznim ekskluzionim kriterijumima</p> <p>*ograničenje veće od 50% od normalnog raspona</p>
<u>III SIGURNA</u>
<p>Klinički moguć ili verovatan PSP i histopatološka potvrda tipičnog PSP</p>
<u>OBAVEZNI EKSKLUZIONI KRITERIJUMI (VAŽE ZA SVE)</u>

<p>Podaci o skorom encefalitisu</p> <p>Sindrom "tuđe ruke"-alien limb, kortikalni ispad senzibiliteta, fokalna frontalna ili temporoparijetalna atrofija</p> <p>Halucinacije ili sumanute ideje nevezane sa dopaminergičkom terapijom</p> <p>Kortikalna demencija po Alchajmerovom tipu</p> <p>Izraženi rani cerebelarni simptomi ili izražena rana neobjašnjiva autonomna disfunkcija (izrazita hipotenzija ili poremećaj mokrenja)</p> <p>Teški, asimetrični znaci parkinsonizma (npr. Bradikinezija)</p> <p>Neuroradiološki nalaz relevantnih strukturnih poremećaja (infarkt moždanog stabla ili bazalnih ganglija, atrofija režnjeva)</p> <p>Whippleova bolest potvrđena sa PCR metodom, ukoliko je potrebno</p>
<p><u>NALAZI KOJI PODRŽAVAJU DIJAGNOZU PSP (VAŽI ZA SVE)</u></p>
<p>Simetrična bradikinezija ili rigiditet, izraženiji proksimalno nego distalno</p> <p>Abnormalni poremećaj vrata, posebno retrokolis</p> <p>Odsutan ili slab odgovor na terapiju levodopom</p> <p>Rana pojava disfagije i dizartrije</p> <p>Rana pojava kognitivnih poremećaja uključujući najmanje 2 od sledećih promena: apatija, oštećeno apstraktno mišljenje, smanjena verbalna fluentnost, imitiranje ili utilizaciono ponašanje, znaci frontalne dezinhibicije</p>

Prilog 2a: Klinički kriterijumi (Drugi konsenzus) za dijagnozu MSA (prema Gilman i sar., 2008.)⁷⁸

SIGURNA MSA
Zahteva neuropatološku potvrdu Nalaz alfa-sinukleinskih citoplazmatskih inkluzija (Papp-Lantos inkluzije) sa neurodegenerativnim promenama strijatonigralno i olivopontocerebelarno
VEROVATNA MSA
Sporadično, progresivno oboljenje odraslog doba (više od 30gd na početku bolesti) <u>Autonomna disfunkcija</u> <i>inkontinencija urina</i> (udruženom sa erektilnom disfunkcijom kod muškaraca) +/- <i>ortostatska hipotenzija</i> (pad TA posle 3 min stajanja za 30mmHg sistolni i 15mmHg dijestolni) + <u>Parkinsonizam slabo reaktivan na levo-dopu</u> (bradikineza sa rigiditetom, tremorom ili posturalnom nestabilnošću) +/- <u>Cerebelarna simptomatologija</u> (ataksija hoda sa cerebelarnom dizartrijom, ataksija ekstremiteta ili okulomotorni poremećaji)
MOGUĆA MSA
Sporadično, progresivno oboljenje odraslog doba (više od 30gd na početku bolesti) <u>Parkinsonizam</u> (bradikineza sa rigiditetom, tremorom ili posturalnom nestabilnošću) +/- <u>Cerebelarna simptomatologija</u> (ataksija hoda sa cerebelarnom dizartrijom, ataksija ekstremiteta ili okulomotorni poremećaji) + <u>Bar jedan znak autonomne disfunkcije</u> dizurične smetnje koje se ne mogu objasniti drugom patologijom; erektilna disfunkcija kod muškaraca; ortostatska hipotenzija koja ne ispunjava kriterijume potrebne za dg verovatne MSA + najmanje jedan od dodatnih znakova

MOGUĆA MSA-P	MOGUĆA MSA-C
<p>Parkinsonizam koji brzo progredira</p> <p>Slab odgovor na levo-dopu</p> <p>Posturalna nestabilnost tri godine od početka bolesti</p> <p>Ataksija hoda, cerebelarna dizartrija, ataksija ekstremiteta ili okulomotorni poremećaji</p>	<p>Parkinsonizam (bradikineza i rigiditet)</p> <p>Atrofija putamena, srednjih cerebelarnih pedunkula ili cerebeluma na NMR</p> <p>Hipometabolizam u putamenu na FDG-PET</p> <p>Presinaptička nigrostrijatna neurodegeneracija na SPECT-u ili PET-u</p>
<p>Disfagija 5gd od početka bolesti</p>	<p>MOGUĆA MSA-P ILI MSA-C</p>
<p>Atrofija putamena, srednjih cerebelarnih pedunkula, ponsa ili cerebeluma na NMR</p> <p>Hipometabolizam u putamenu, moždanom stablu ili cerebelumu viđen na FDG-PET</p>	<p>Pozitivan znak Babinskog i hiperrefleksija</p> <p>Stridor</p>

Prilog 3a: Semistrukturisani upitnik za prikupljanje podataka o sociodemografskim i fenotipskim karakteristikama bolesnika sa dijagnozom atipičnih parkinsonizama

IME I PREZIME	
DATUM ROĐENJA	
DIJAGNOZA	
PRVA DIJAGNOZA I KO JE POSTAVIO	
BRAČNO STANJE	
EDUKACIJA I ZANIMANJE	
ADRESA	
BROJ TELEFONA	
NADLEŽNI LEKAR KOD KOGA SE KONTROLIŠE	
INFOMEDIS BROJ ako je bio hospitalizovan	
DATUM MRI	
PARENHIMSKI EHO	DA / NE
KRV ZA GENETIKU	DA / NE
LP	DA / NE
PET GLAVE	DA / NE
PSG	DA / NE
KADA SU POCELI PRVI SIMPTOMI	
KOJI SU BILI PRVI SIMPTOMI	
KOJI SU AKTUELNI SIMPTOMI KOJI MU NAJVIŠE SMETAJU	
PADOVI (kada su poceli, da li su put napre, unazad, da li gubi svest, koliko su u pocetku bili ucestali padovi, koliko sada cesto pada, od kada ucestalo pada tj vise puta mesечно, da li se povredjuje pri tim padovima)	
USPORENOST (od kada postoji, da li je od starta simetricna ili je neka strana tela bila usporenija, da li je to dominantna simptom ili ne)	

OČNI SIMPTOMI (retko treptanje, apraksija otvaranja ocnih kapaka, funkcionalno slepilo, usporene sakade, pareya vertikalnog pogleda, fotofobija, duple slike)	
GOVOR (kada su počele izmene govora, od kada nerazumljivo priča (to podrazumeva da ga često pitaju da ponovi rečenicu jer ga nerazumeju pa do nivoa potpuno nerazgovetnog govora); Opisi govora u smislu da li je to piskav govor, sliven, da li postoji palilalija, tahifemija)	
GUTANJE (da li se zagrcnjava i od kada i koliko često; Da li otežano guta tj. Da li zahteva samo mekanu hranu i od kada se to desava, da li zahteva NGS ili PEG)	
MOKRENJE (koje probleme ima i od kada, da li su problemi prisutni i pre pojave motornih simptoma: učestalo mokrenje, urgencija mikcije, noćno mokrenje, osećaj nedovoljne ispraznjenosti besike, retencija urina, inkontinencija, da li zahteva pelene ili kateter ili intermitentnu kateterizaciju, Da li koristi neke lekove za to)	
DEFEKACIJA (da li ima konstipaciju i od kada, koliko često ima stolicu, da li je kontrolise lekovima, da li ima inkontinenciju i od kada)	
EREKTILNA DISFUNKCIJA (da li ima, od kada, da li je prisutna i pre pojave motornih simptoma, da li je kontrolise lekovima)	
ORTOSTATIZAM (da li je simptomatski ili asimptomatski- da li mu se mraci pred očima, da li je u potpunosti gubio svest, kada su počeli ti simptomi, koliko često se javljaju, da li ima potiljacne bolove i bolove u ramenima, da li koristi elastične cerape ili medikamentoznu terapiju)	
TA posle 20 min ležanja	
TA u prvom, trećem i petom inute stajanja	
KOGNITIVNE SMETNJE (da li je zaboravnost prisutna, od kada, da li ozbiljno utiče na ADL)	
APPLAUSE SIGN (zapisati broj tapsanja)	
IZMENE PONAŠANJA (povlačenju u sebe, pojačana agresivnost, dezinhibicija, pseudobulbarni afekat)	

PROMENE RASPOLOŽENJA	
HALUCINACIJE (da li su prisutne i od kada, da li su vidne, slusne I sl..., da li postoji ocuvan sud realnosti, da li imaju veze sa uvođenjem nekog leka tj. Madopara, da li zahtevaju lečenje)	
SAN- da li dobro spava, da li ima nesanicu i da li zbog toga uzima sedative	
RBD- da li ima elemenata za RBD I od kada tj. Da li pre pojave prvih motornih simptoma	
POJAČANO HRKANJE (da li postoji izmena kvaliteta hrkanja u odnosu na pre početka bolesti)	
OSA (da li postoje anamnestički podaci za OSA I od kada)	
Da li ima ZNAK UZDAHA (da li to navodi anamnestički ili se I registruje tokom pregleda)	
STRIDOR (da li to navodi anamnestički ili se i registruje tokom pregleda)	
POSTURALNI DEFORMITETI (retrokolis, anterokolis, drop head, pisa sy, kamptokormija...od kada I da li koincidiraju sa uvođenjem dopaminergicke terapije)	
DISTONIČNI FENOMENI (od kada I koji)	
HOD opisati kako izgleda, da li je samostalan ili potpomognut	
INVALIDSKA KOLICA- od kada je vezan za invalidska kolica	
KRATAK NEUROLOŠKI NALAZ	
CBS simptomi: Sindrom otuđene ruke, mioklonus, korikalni senzibilitet, fenomen senzitivne nepažnje, akalkulija...)	
TERAPIJA (koja, u kojoj dozi, od kada)	
DISKINEZIJE (da li su prisutne, od kada, njihova distribucija- pre svega se misli na orobukomandibularne)	
KOMORBIDITETI	
OSTALO	

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Milica Ječmenica Lukić

broj upisa NE-04/10

Izjavljujem

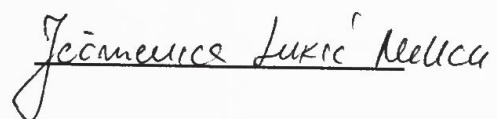
da je doktorska disertacija pod naslovom

Klinički i morfološki korelati napredovanja i heterogenosti atipičnih parkinsonizama

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.09.2017.

Handwritten signature of Milica Ječmenica Lukić in cursive script, written over a horizontal line.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milica Ječmenica Lukić

Broj upisa NE-04/10

Studijski program Neurologija

Naslov rada: **Klinički i morfološki korelati napredovanja i heterogenosti atipičnih parkinsonizama**

Mentor: Akademik prof. dr Vladimir Kostić

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01.09.2017.

Ječmenica Lukić Milica

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Klinički i morfološki korelati napredovanja i heterogenosti atipičnih parkinsonizama

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 01/09/2017.

Jelena Lukić Nikić

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.