

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

MILIJA D. MIJAJLOVIĆ

**ULOGA TRANSKRANIJALNE
PARENHIMSKE SONOGRAFIJE I
DIFUZIONIJE MAGNETSKE
REZONANCE U OTKRIVANJU
STRUKTURNIH LEZIJA RAFE
SISTEMA MOŽDANOG STABLA KOD
BOLESNIKA SA PARKINSONOVOM
BOLEŠĆU I DEPRESIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

MILIJKA D. MIJAJLOVIC

**ROLE OF TRANSCRANIAL BRAIN
PARENCHYMA SONOGRAPHY AND
DIFFUSION TENSOR IMAGING IN
DETECTION OF STRUCTURAL
LAESIONS OF THE BRAINSTEM
RAPHE IN PATIENTS WITH
PARKINSON'S DISEASE AND
DEPRESSION**

DOCTORAL DISSEARTATION

Belgrade, 2015.

MENTOR

Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić, redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Nadežda Čovičković Šternić, redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Elka Stefanova, vanredni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Gordana Očić, redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Vladimiru Kostiću, mentoru ovog rada i mom učitelju, dugujem zahvalnost za stalnu podršku koju mi pruža od početka mog rada u neurologiji. Svakodnevna saradnja sa njim za mene predstavlja istinsku privilegiju.

Profesorki Nadeždi Čovičković Šternić dugujem najveću zahvalnost za kontinuiranu pomoć i podršku od najranijih dana mog lekarskog poziva i nesebičnu ljubav istinskog učitelja i prijatelja.

Profesorki Elki Stefanovoj posebno sam zahvalan za prve korake u neurologiji koji su odredili moje profesionalno opredeljenje.

Zahvaljujem se Profesorki Gordani Očić na pomoći i podršci tokom mog profesionalnog i stručnog razvoja.

Posebnu zahvalnost dugujem Profesorki Danieli Berg i kolegama sa Klinike za neurologiju Univerziteta u Tibingenu za ogromnu pomoć tokom svih faza izrade ove doktorske disertacije.

Podrška, pomoć i podsticaj moje porodice u toku izrade ovog rada bili su za mene od izuzetnog značaja. Zahvalnost je najmanje što im dugujem.



**Posvećujem ovaj rad sa zahvalnošću i ljubavlju
mojoj porodici**

Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i depresijom

Milija D. Mijajlović

SAŽETAK

Uvod/ciljevi

Studije sa transkranijalnom parenhimskom sonografijom (TCS) su pokazale postojanje smanjene ehogenosti ili izostanaka ultrazvučnog signala rafe (BR) u unipolarnoj depresiji i depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću (PB) ali i u depresiji u drugim neurodegenerativnim bolestima (Wilsonovoj, Hantingtonovoj, distoniji, ataksiji). Studije sa magnetskom rezonancom i histološke studije podržale su hipotezu o strukturnim promenama BR u depresiji udruženoj sa PB. Cilj ovog rada je bio poređenje specifičnih markera (difuzionog koeficijenta-MD i frakcionalne anizotropije-FA) difuzione tenzor magnetske rezonance (DTI) u predelu BR i različitih regiona sive i bele moždane mase kod pacijenata sa PB sa i bez depresije. Takođe, primenjena je DTI traktografija radi detekcije strukturnih lezija snopova bele moždane mase koji su uključeni u patogenezu depresije u PB.

Metodologija

U studiju su uključena 33 pacijenta sa PB i depresijom (PB+ D+), 32 PB pacijenta bez depresije (PB+ D-) and 34 zdrava ispitanika (PB- D-). Ispitanici u sve tri grupe su bili upareni po polu, starosti, Hoehn & Yahr stadiju PB, trajanju bolesti i UPDRS skor. Ehogenost BR i struktura bazalnih ganglija je procenjivana primenom TCS. MD i FA vrednosti su kalkulirane primenom Statistical Parametric Mapping SPM5 softvera u 3 regiona od interesa (ROI) u predelu BR pri čemu ROI A predstavlja celokupnu strukturu BR, ROI B ventralni, a ROI C dorzalni segment BR.

Više parenhimskih ROI pozicionirano je primenom MriCron softvera u različitim regionima sive i bele moždane mase. Primenom metode DTI probabilističke traktografije ispitivane su, merenjem MD i FA vrednosti, strukturne lezije puteva bele moždane mase.

Rezultati

Značajno povećanje vrednosti MD u svim BR ROI (t-test, svi $P < 0.0001$) i značajno snižene vrednosti FA u svim BR ROI (t-test, svi $P < 0.0001$) su detektovane kod pacijenata sa TCS detektovanom hipoehogenošću BR u poređenju sa onima koji su imali normalnu ehogenost BR. Srednje FA vrednosti su bile značajno snižene u svim ROI pozicioniranim u regionu rafe u grupi PB+ D+,a samo u ROI C u grupi PB+ D- (t-test, $P < 0.0001$). Primenom DTI i traktografije detektovane su strukturne promene u različitim regionima sive i bele moždane mase kao i u određenim traktovima bele moždane mase koji predstavljaju završne neurotransmitterske projekcije BR.

Sve uočene strukturne promene su bile ekstenzivnije i izraženije kod pacijenata sa PB i konkomitantnom depresijom.

Zaključak

Rezultati ove studije potvrđuju strukturne lezije BR, određenih regiona sive i bele moždane mase i prekid kontinuiteta specifičnih puteva bele moždane mase u depresiji udruženoj sa PB što može reflektovati patogenetsku ulogu bazalnog limbičkog sistema i njegovih projekcija u razvoju depresije u PB.

Ključne reči: jedra rafe; bazalne ganglije, strukturne promene, Parkinsonova bolest, depresija, transcranijalna sonografija, difuziona magnetska rezonanca; traktografija

**Role of transcranial brain parenchyma sonography and diffusion tensor imaging
in detection of structural lesions of the brainstem raphe in patients with
Parkinson's disease and depression**

Milija D. Mijajlovic

ABSTRACT

Objectives/aims

Transcranial sonography (TCS) studies showed decreased echogenicity of the brainstem raphe (BR) in unipolar depression and in depression associated with Parkinson's disease (PD). Magnetic resonance imaging and histological studies supported the hypothesis of a structural disruption of the BR in depression in PD. We compared fractional anisotropy (FA) values and mean diffusivity (MD) obtained with diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) of the BR in depressed and non-depressed PD patients, in comparison to TCS findings, to investigate alterations of the BR. DTI tractography was performed to detect which brain regions and white matter fiber tracts are involved in the pathogenesis of depression in PD.

Methodology

33 PD patients with depression (PD+ D+), 32 PD patients without depression (PD+ D-) and 34 healthy individuals (PD- D-) were included. PD patients of both groups were matched for Hoehn & Yahr stage, age, duration of disease and UPDRS score. Echogenicity of BR was rated using TCS. MD and FA values were calculated using SPM5 software, in 3 regions of interest (ROI): ROI A encompassed the whole BR, ROI B the ventral, and ROI C the dorsal part of the BR.

Different ROI were placed in various brain regions as well as white matter fiber tracts.

Results

Significant increase of mean MD in all ROI (t-test, each, $P < 0.0001$) and decrease of mean FA values in all ROI (t-test, each, $P < 0.0001$) were found in patients with hypoechogenic BR compared with patients with normal raphe echogenicity. Mean FA values were significantly decreased in all ROI in PD+ D+ but only in ROI C in PD+ D- in comparison with healthy subjects (t-test, each, $P < 0.0001$). Structural changes were found in various brain regions (grey and white matter structures) as well as in certain white matter fiber tracts particularly those that represents brainstem raphe projections. All observed TCS and DTI changes were more extensive in PD patients suffering from concomitant depression.

Conclusion

Our findings confirm alterations of the BR, certain brain regions and disruption of specific white matter fiber tracts in depression associated with PD which may reflect the pathogenic role of the basal limbic system and its projections in the depression occurrence in PD.

Keywords: Raphe nuclei; basal ganglia, structural changes, Parkinson's disease, depression, transcranial sonography, diffusion tensor imaging; tractography

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Parkinsonova bolest	1
1.2. Depresija u Parkinsonovoj bolesti	9
1.3. Transkranijalna parenhimska sonografija	15
1.3.1. TSC u PB	16
1.3.2. Atipični parkinsoni poremećaji i TCS	17
1.3.3. Ultrazvučni sistemi i parametri za izvođenje TCS	17
1.4. TCS i depresija	20
1.5. TCS i depresija u PB	23
1.6. Bazalni limbički sistem i depresija u PB	25
1.6.1. MRI studije koje podržavaju TCS nalaze i koncept bazalnog limbičkog sistema u depresiji	26
1.7. Neuroimidžing studije kod depresiji u PB	28
1.8. Difuziona magnetna rezonanca	30
1.8.1. Difuzione tehnike magnetne resonance	31
1.8.2. Difuzioni tenzor (Diffusion Tensor Imaging-DTI)	32
1.8.3. DTI traktografija	34
1.8.4. Interpretacija DTI nalaza	35
1.8.5. DTI u depresiji i PB	36
1.9. Glavne neurotransmitterske projekcije u mozgu	37

1.9.1. Neurotransmitterski profil depresije u PB	40
1.9.2. Projekcije rafe	42
2. Hipoteza i ciljevi istraživanja	44
2.1. Radna hipoteza	44
2.2. Ciljevi istraživanja	44
3. Potencijalni naučni doprinos	45
4. Materijal i metode	46
4.1. Selekcija ispitanika i kriterijumi isključivanja	46
4.2. Instrumenti merenja	48
4.3. Statistička analiza	58
5. Rezultati	59
5.1. Demografski podaci	59
5.2. TCS podaci	62
5.3. DTI podaci	83
5.4. Korelacije	102
5.5. Binarna logistička prediktivna analiza	106
6. Diskusija	113
7. Zaključci	124
8. Literatura	125
9. Prilozi	134

1. UVOD

1.1. PARKINSONOVA BOLEST

Parkinsonizam je klinički sindrom koji se karakteriše tremorom, akinezijom/bradikinezijom i rigiditetom. Ovaj sindrom može postojati u različitim neurodegenerativnim bolestima zbog čega je potrebno razgraničiti koncept parkinsonizma kao sindroma i Parkinsonove bolesti, koja predstavlja jednu od bolesti u okviru koje se javlja parkinsonizam.

Parkinsonova bolest (PB) je dobila ime prema londonskom lekaru Jamesu Parkinsonu, koji je 1817. godine u svojoj monografiji “An Essay on Shaking Palsy” identifikovao osnovne karakteristike bolesti. (1)

U pitanju je jedna od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, druga po učestalosti posle Alchajmerove bolesti, koja se javlja sa učestalošću od oko 10 do 13/ 100 000 ljudi godišnje, i od koje boluje prema raznim studijama od 100 do 200 ljudi / 100 000 stanovnika Evrope. Godišnja incidencija je od 8.6 do 19 / 100 000, sa odnosom muškarci:žene oko 3:2. Mortalitet obolelih od PB je 2 do 5 puta veći od mortaliteta osoba sličnog uzrasta (starije nedementne osobe). Veruje se da od PB boluje svakaka stota osoba starija od 60 godina, a verovatno je da oko 25% slučajeva ostane neotkriveno. Bolest uobičajeno počinje između pedesete i šesdesete godine, a broj obolelih se povećava sa godinama. Početak bolesti pre 30. godine je vrlo redak, a mlađih od 50 godina je 4-5%. (1, 2)

Kliničku sliku PB čine tzv motorni i nemotorni znaci bolesti. (1)

Motorni znaci bolesti su oni koji pacijent prvo primećuje i koji mu otežavaju izvršavanje finih motornih radnji i kretanje. Nemotorni znaci bolesti se javljaju kasnije u toku bolesti i mogu podrazumevati neadekvatnu kontrolu krvnog pritiska i mokrenja, neredovnu stolicu, poremećaje raspoloženja, ponašanja, pamćenja itd.

Za PB se kaže da je sporo progresivna, te oboleli godinama ostaju relativno sposobni da obavljaju svoje svakodnevne aktivnosti. (1)

Motorni znaci bolesti

Postoje tri ključna, motorna znaka bolesti: hipo-bradikinezija, rigiditet i tremor. U kasnijim fazama bolesti se ispoljava i četvrti ključni znak – posturalna nestabilnost, za koju se smatra da je nemotorni znak bolesti.

Četiri kardinalna znaka PB se mogu grupisati u akronim TRAP: **T**remor u miru, **R**igiditet, **A**kinezija (ili bradikinezija) i **P**osturalna nestabilnost. (3)

Bradikinezija

Bradikinezija obuhvata siromaštvo spontane motorike, otežano započinjanje i sporost pokreta, smanjivanje njihovog opsega i gubitak ritma pri brzim, alternirajućim pokretima. Klinički, ona se na početku bolesti, ispoljava u teškoćama i produženom vremenu potrebnom za zakopčavanje dugmadi, vezivanje pertli ili korišćenje pribora za jelo na koje se nadovezuje usporeno i teže ustajanje iz niskih i mekih sedišta, kao i problemi sa okretanjem u krevetu. Neki pacijenti uočavaju progresivno smanjivanje slova tokom pisanja tzv. mikrografiju. Normalni asociirani pokreti (sinkinezije), kakvo je mahanje rukama tokom hoda i gestikulacija tokom razgovora su smanjeni.

Ekspresija lica je takođe smanjena, pa se za lice obolelog od PB kaže da je hipomimično (facies hypomimica ili lice poput maske). Govor bolesnika može imati slabiji volumen (hipofonija), ponekad može delovati kao da pacijent šapuće dok govori.

Posebna forma bradikinezije su tzv. motorni blokovi ili fenomen "zaleđivanja" ("freezing"). Radi se o privremenoj nesposobnosti da se izvrši neki aktivno započeti pokret. Najčešće se manifestuje tokom hoda, kada bolesnik kao da se iznenada ukoči, stopala "priljubljenih" za podlogu, što traje obično nekoliko sekundi. (1-3)

Rigiditet

Rigiditet označava povećanje mišićnog tonusa (hipertoniju) po tzv. ekstrapiramidnom tipu koja je pri pasivnim pokretima ujednačena i označava se stoga pojmom „olovne šipke“. Kod pacijenta postoji subjektivni osećaj ukočenosti. Bolesnici stoga zauzimaju tipičan položaj: polusavijeni trup sa nogama savijenim u kolenima i rukama u laktovima ("položaj skijaša").

Rigiditet zahvata podjednako fleksorne i ekstenzorne mišićne grupe i opaža se prilikom pregleda ujednačeno tokom čitavog opsega pokreta i ne pojačava se sa povećanjem brzine pokreta što razlikuje rigiditet od spasticiteta. Ukoliko postoji i tremor u miru, javlja se klasični fenomen „zupčastog točka“ tokom pasivnog pokreta ekstremiteta, posebno u zglobovima.

Rigiditet se u ispitivanom segmentu tipično povećava tokom voljnih pokreta drugih delova tela (Fromentov manevar), što je koristan način da se detektuje blag rigiditet. (1)

Tremor

Tremor se definiše kao nevoljna, ritmička oscilacija nekog dela tela. Tipični “Parkinsoni tremor” podrazumeva tremor u miru koji se javlja najčešće na rukama, i to prvo na palcu (opisuje se kao “brojanje novca”). Tremor je obično prisutan dok ruke miruju, mada se može javiti i pri održavanju nekog položaja ili pri obavljanju neke radnje. Obično se javlja prvo na jednoj ruci, a vremenom napreduje i prelazi i na drugu stranu tela. Deset puta ređe, tremor može prvo početi na nozi. Tremor može zahvatiti i druge delove tela, kao što su recimo brada ili noga, ali jako retko glavu i glas. Tremor nestaje sa aktivnim pokretom i tipično se ponovo javlja nakon nekoliko sekundi držanja ruku u ispruženom položaju (tzv. „reemergent tremor“) U PB, frekvencija tremora u miru je obično 3–6 Hz, a amplituda je vrlo varijabilna u rasponu od manje od 1 cm do čak 10 cm. (1, 2)

Nemotorni znaci bolesti

PB se tradicionalno smatra motornim poremećajem zbog očiglednosti i dominantnosti motornih simptoma, mada poslednjih godina postoji povećan interes za nemotorne simptome bolesti (Tabela 1) zbog toga što je njihovo prepoznavanje korisno u dijagnostičke svrhe ali i zato što su ovi simptomi glavni razlog pogoršanja kvaliteta života obolelih od PB. Simptomi PB koreliraju sa rasprostranjenošću lezija nervnog sistema. Zbog spore progresije patološkog procesa, neki od ovih nemotornih simptoma mogu biti prisutni pre bilo kojeg klasičnog motornog znaka, nekada i decenijama, što ih čini važnim markerom u ranim premotornim stadijumima bolesti. Neki od ovih nemotornih ranih znakova i simptoma PB su: hiposmija, poremećaji spavanja, bihejvioralni poremećaji, konstipacija i depresija. (1-3) Neuroanatomski i neurohemijski supstrati za većinu nemotornih simptoma PB su nepoznati.

Posturalna nestabilnost

Posturalna nestabilnost je četvrti kardinalni znak PB i obično se javlja sa napredovanjem bolesti. Ona predstavlja poteškoću da se održi uspravan položaja tela i može dovesti do padova. Važno je naglasiti da se pojava posturalne nestabilnosti i padovi u PB javljaju posle dugogodišnje progresije bolesti i njihova pojava rano na početku bolesti treba da bude upozoravajući znak koji može da ukaže na druga oboljenja. (1, 2)

Drugi nemotorni znaci bolesti

Sa napredovanjem bolesti sve je uočljivija pojava drugih nemotornih znakova bolesti, kakvi su: autonomni poremećaji (konstipacija, nemogućnost odlaganja započinjanja mokrenja i ređe, nemogućnost kontrole mokrenja; impotencija; poremećaj znojenja; ortostatska hipotenzija), zatim kognitivni poremećaji, anksioznost, depresija, apatija, poremećaji spavanja, osećaj zamora, bolna stanja i dr. (1, 3)

Tabela 1. Motorni i nemotorni simptomi i znaci PB

Motorni simptomi	Nemotorni simptomi
Tremor, bradikinezija, rigiditet, posturalna nestabilnost	Kognitivni poremećaji, bradifrenija
Hiposmija, dizartrija, disfagija, sijaloreja	Depresija, apatija, anhedonija, zamor, drugi psihijatrijski i kognitivni poremećaji
Smanjeni sinkinetski pokreti, poremećaji hoda, festinacije, teškoće pri ustajanju iz stolice i pri okretanju u krevetu	Senzitivni i senzorni simptomi: anosmija, ageuzija, bol (ramena, leđa), parestezije
Mikrografija, teškoće pri sečenju, ishrani, održavanju higijene	Disautonomija (ortostatska hipotenzija, konstipacija, urinarna i seksualna disfunkcija, poremećaji znojenja, seboreja), gubitak težine
Glabelarni refleks, blefarospazam, distonija, skolioza, kamptokormija	Poremećaji spavanja (REM poremećaj spavanja, vividni snovi, dnevna pospanost, fragmentacija sna, sindrom nemirnih nogu)

Postoje određeni faktori rizika za koje je jasno pokazano da su udruženi sa povećanim rizikom za oboljevanje od PB, kao što su:

1. Starenje, muški pol, bela rasa
2. Porodični slučajevi PB
3. Povreda glave

4. Emocionalni stres
5. Profil ličnosti (stidljivost, depresivnost)
6. Izlaganje faktorima spoljašnje sredine, kao što su:
 - a. Metali (mangan, magnezijum, gvožđe)
 - b. Upotreba bunarske vode
 - c. Bavljenje zemljoradnjom i život u seoskoj sredini
 - d. Proizvodnja legura čelika
 - e. Izlaganje herbicidima i pesticidima

Starenje je najznačajniji pojedinačni faktor za nastanak PB. Muškarci imaju nešto veći rizik za oboljevanje od žena. Porodična anamneza je takodje značajan rizikofaktor. Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom među srođnicima prvog stepena imaju približno dva puta veći rizik da obole od PB.

Neka istraživanja su pokazala da su pušenje cigareta, redovno pražnjenje creva, konzumiranje kafe, alkohola i visok krvni pritisak ređe povezani sa PB, mada ne postoje jasni i jaki dokazi za ovakve tvrdnje.

Iako je uzrok bolesti do danas ostao nepoznat, zna se da klinički znaci PB nastaju zbog oštećenja različitih delova mozga, u kojima dolazi do pojave tzv Lewijevih telašaca (eozinofilnih intracitoplazmatskih inkluzija). Ova telašca sastavljena su uglavnom od proteina koji se naziva alfa-sinuklein. Taj protein se inače nalazi i u ćelijama mozga zdravih ljudi, međutim kod obolelih od PB on je strukturno izmenjen. Smatra se da se Lewijeva telašca prvo pojavljuju u nižim filogenetski starijim delovima mozga (moždano stablo), a sa napredovanjem bolesti napreduju prema višim moždanim strukturama sve do moždane kore. Ranije pomenuti ključni, motorni znaci bolesti (bradikineza, rigiditet, tremor), koje pacijent prvo primećuje, javljaju se kada se oštećenja jave u substanciji nigri (SN) što za posledicu ima smanjeno stvaranje dopamina, a smanjena koncentracija dopamina u mozgu dovodi do pojave motornih znakova PB. Smatra se da nemotorni znaci bolesti nisu posledica nedostatka dopamina i njihova osnova ni danas nije potpuno razjašnjena. (2, 4)

Patološku osnovu bolesti čini gubitak dopaminergičkih neurona u pars compacta SN.

Najranije dokumentovane patološke promene u PB su uočene u produženoj moždini, posebno dorzalnom motornom jedru vagusa, tegmentumu ponsa i olfaktornom bulbusu. U ovim ranim stadijumima – Braak-ovi stadijumi 1 i 2, pacijenti su presimptomatski. Sa progresijom bolesti –

Braak-ovi stadijumi 3 i 4, zahvaćeni su locus coeruleus, jedra rafe, SN i bazalni delovi prednjeg mozga. Konačno, patološke promene se javljaju i u neokorteksu, a patološkim procesom je zahvaćen i cerebellum (stadijumi 5 i 6). Patološke promene se javljaju sekvencijalno, a pretpostavlja se da promene u nižim strukturama uzrokuju promene u višim strukturama mozga, te da se širenje patološkog procesa verovatno odvija transsinaptički. (5)

Validnost predloženih Braakovih stadijuma nije u potpunosti potvrđena (na pr. Stadijumi 1 i 2) zbog toga što ova hipoteza ne objašnjava kliničku prezentaciju parkinsonizma sa kognitivnom deterioracijom i halucinatornim ispoljavanjima što je slučaj kod demencije sa Lewijevim telima. Pored toga, Braakova hipoteza ne daje objašnjenje za pojavu sindroma nemirnih nogu ili konstipacije kao prekliničkih manifestacija PB. (4, 5)

Neuropatološko gradiranje PB je bazirano na distribuciji Lewijevih tela koja predstavljaju patološki marker bolesti. Lewijeva tela su alfa-sinuklein imunoreaktivne inkluzije sastavljene od brojnih proteina neurofilamenata zajedno sa proteolitičkim proteinima kao što su ubikvitin i “heat shock” protein. (4-6) Mutacije u genu za alfa-sinuklein su odgovorne za neke familijarne forme PB u kojima se takođe viđaju Lewijeva tela. (5, 7)

Identifikacija mutacija u genima odgovornim za pojedine forme PB je u prvom redu fokusirana na ubikvitin-proteazomalni sistem (UPS) koji je jedan od mogućih faktora odgovornih za nastanak ćelijske smrti. (8, 9) UPS je važan za intracelularnu proteolizu i veliki broj intraćelijskih procesa koji održavaju vijabilnost ćelije. UPS to postiže uklanjanjem nepoželjnih proteina koji ćeliji više nisu potrebni. Oštećenje UPS dovodi do abnormalne agregacije proteina, uključujući i alfa-sinuklein, te ovi proteini postaju glavna komponenta Lewijevih tela. (4, 7-9). Povezanost između UPS i neurodegeneracije je potvrđena otkrićem mutacija u genima za nekoliko proteina ubikvitin-proteazomalnog puta. (8, 9)

Agregati alfa-sinukleina se uglavnom nalaze u intraneuronalnim Lewijevim telima i Lewijevim neuritima ali i u formi aksonalnih sferoida, oligodendroglijalnih citoplazmatskih inkluzija, kao i inkluzija u jedrima neurona i glijalnih ćelija. (4) Predominantno se ovakav tip i raspored neuropatoloških promena čiju osnovu čine agregati patološki izmenjenog alfa-sinukleina mogu naći u četiri neurodegenerativne bolesti, tzv. „sinukleinopatije“: PB, PB sa demencijom (PBD), demenciji sa Lewijevim telima (DLB) i multiploj sistemskoj atrofiji (MSA). U PB, PBD i DLB depoziti alfa-sinukleina se nalaze uglavnom u neuronima, dok su u MSA oni uglavnom u oligodendroglijalnim citoplazmatskim inkluzijama. (4)

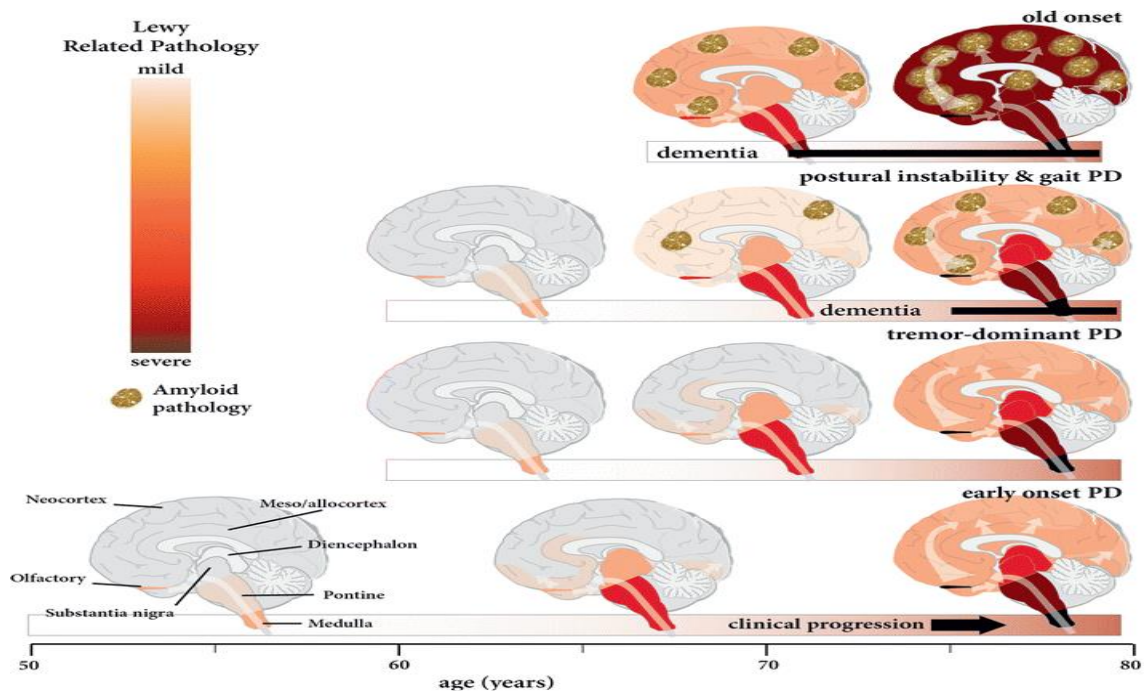


Figura 1. Stepen i progresija patoloških promena u 4 glavna klinička fenotipa PB udružene sa patologijom Lewijevih tela (4, 10)

Distribucija alfa-sinukleina u nervnom sistemu može biti vrlo različita iako u osnovi leži isti patološki proces. Tako, neki pacijenti imaju promene samo u olfaktornom bulbusu i jedrima moždanog stabla, dok su kod nekih zahvaćeni veliki delovi mozga supra- i infra-tentorijalno. (4, 10)

Pacijenti sa PB i patološki potvrđenom patologijom Lewijevih tela, mogu se grupisati u različite podtipove u zavisnosti od ekstenzivnosti neuropatološkog procesa i kliničkih manifestacija koje su posledica težine i rasporeda neuropatoloških promena. (4) (Figura 1)

Precizni mehanizmi i faktori koji određuju koji podtip bolesti će se razviti nisu u potpunosti razjašnjeni.

Najveći broj pacijenata sa PB ima predominantnu i izraženu patologiju Lewijevih tela, međutim to nije slučaj kod svih pacijenata. To se posebno odnosi na pacijente sa ranim početkom bolesti („young-onset PB) i one sa genetski determinisanom PB, posebno sa autozomno-recesivnim tipom nasledjivanja, najčešće u genima za PARKIN ili PINK1, nešto ređe za LRRK2. (4)

Kod ovih pacijenata postoje klinički i dijagnostički kriterijumi za PB, međutim ne dominira alfa-sinuklein patologija i primarna dopaminergička disfunkcija u centralnom nervnom sistemu.

Genetika PB

Do sada je poznato preko 30 hromozomskih lokusa sa 13 mapiranih gena od kojih 10 sa identifikovanim mutacijama koje prouzrokuju monogenske forme PB što čini relativno mali broj od 3% do 5% pacijenata sa PB. (11)

Mutacije su identifikovane u genima za: alfa-sinuklein (SNCA), ubikvitin C-terminalna hidrolaza-like 1 (UCH-L1), parkin, LRRK 2, PINK1, ATP13A2, DJ-1, GIGYF2 i HTRA1.

Mutacija LRRK 2 gena (PARK8) je najčešći uzrok familijarne forme PB sa tipičnim kliničkim karakteristikama i početkom bolesti u srednjem ili starijem životnom dobu. (2, 11)

Autozomno-recesivne mutacije u parkin i DJ-1 genima mogu biti u osnovi parkinsonizma ranog početka sa benignijim tokom bolesti, dobrim odgovorom na levodopu, čestim prisustvom distonije i pojavom ranih komplikacija terapije. (11)

Poslednjih godina vrše se intenzivna istraživanja potencijalnih mutacija u mitohondrijalnoj DNK i pojave PB. Abnormalnosti kompleksa-1 enzimskog puta oksidativne fosforilacije je najkonzistentniji nalaz do sada u PB, a detektovan je u mozgu, trombocitima i skeletnim mišićima obolelih od PB. (12)

Ćelije pars compacta SN su posebno osetljive na oksidativni stres, međutim do sada nisu detekovane specifične mutacije mitohondrijalne DNK odgovorne za defekte u procesu oksidativne fosforilacije. Poznato je međutim da mitohondrijalna oštećenja mogu imati ulogu u nastanku ćelijske disfunkcije i smrti neurona, posebno u SN. (12, 13)

Za razliku od drugih degenerativnih bolesti u PB postoji uspešna terapija, koja može obezbediti dobro funkcionisanje godinama. U susretu sa obolelim od PB terapija izbora bi, kao i kod svake bolesti, bila uklanjanje faktora koji je uslovljavaju ili zaustavljaju kaskadu događaja, u čijem sledu bi nastupile promene koje do bolesti dovode. Da bismo takvu protektivnu terapiju u slučaju PB na vreme započeli, morali bismo da prepoznamo osobe u riziku da obole. To u ovom momentu nije moguće te nam na raspoloaganju stoje lekovi koji će nadoknaditi postojeći dopaminski deficit. Testiranje mnogih lekova i njihovih neuroprotektivnih svojstava, uključujući i nove dopaminomimetike (ropinirol, pergolid, pramipeksol), MAO B inhibitore (selegilin), riluzol, koenzim Q 10, GDNF, neuroimunofoline i transplantate dopaminergičkih neurona, je u toku, ali nema jasnih rezultata koji bi nas ubedili da ovi lekovi imaju neuroprotektivnu ulogu. U momentu kada simptomi bolesti postanu tako kompromitujući za bolesnika, i kada lekar

proceni da je zbog njegove funkcionalnosti bitno lečiti ga, treba započeti terapiju levodopom. Treba je koristiti kao monoterapiju sve do momenta kada se pojave neželjena dejstva terapije, kada se u lečenje uvode dopaminski agonisti. U slučajevima kada su u pitanju mladi bolesnici onda inicijalno terapiju treba sprovoditi dopaminskim agonistima.

U terapiji PB danas se primenjuju i hirurške metode, od kojih najbolje rezultate obezbeđuje duboka stimulacija bazalnih ganglija. Eksperimentalna terapija (ćelijski transplantati, genska terapija, faktori rasta) će u budućnosti pokazati svoju efikasnost. (1-3)

1. 2. DEPRESIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Depresija je često komorbidno stanje u Parkinsonovoj bolesti (PB). Prevalenca se prema rezultatima različitih studija kreće oko 40%, u rasponu od 4 do čak 70%. (14, 15) Meta analiza svih studija koje su se bavile depresijom u PB, publikovanih između 1992 i 1998. godine i koje su uključile ukupno 5911 pacijenata sa PB, pokazala je da je 31% ovih pacijenata u bilo koje vreme tokom bolesti bilo depresivno. (15) Prospektivne studije koje su trajale duže od 15 godina pokazale su da je rizik za pojavu PB kod depresivnih osoba 2,2 do 3,2 puta veći nego kod osoba bez depresije. (14, 15)

Mehanizam nastanka depresije u PB je još uvek nejasan, ali se smatra da je posledica kombinacije neuropatoloških, neurohemijskih i psihosocijalnih fenomena. U ranim stadijumima bolesti, depresija može biti reakcija na dijagnozu hronične onesposobljavajuće bolesti. Međutim u poređenju sa pacijentima koji pate od drugih bolesti ovakvog tipa, pacijenti sa PB ispoljavaju češće simptome depresivnosti. (14-17)

Neke studije su pokazale korelaciju između depresije i težine PB, kao i ranijeg početka bolesti. (16, 17). Postojanje korelacije između depresije i težine bolesti govori da depresija nije psihosocijalna reakcija na PB, već sastavni deo bolesti udružen verovatno sa degeneracijom dopaminergičkih neurona u ventralnom delu mezencefalona. (15) Mezolimbičke i mezokortikalne dopaminergičke projekcije polaze od neurona u ventralnom delu mezencefalona u blizini SN i završavaju se u limbičkim i kortikalnim strukturama koje su odgovorne za kogniciju, emocije i ponašanje, a ove strukture su odgovorne za nastanak apatije, anhedonije i depresije u PB. (15, 19) Kod depresivnih pacijenata sa PB postoji izraženija degeneracija dopaminergičkih neurona ventralnog mezencefalona u poredjenju sa nedepresivnim pacijentima.

(15) Broj i distribucija dopaminskih receptora, posebno D3, u limbičkom sistemu može biti druga veza između PB i depresije. (15) Depresija je takođe povezana sa sniženjem aktivnosti noradrenalina i serotonina. U PB, sniženje aktivnosti noradrenalina je povezano sa smanjenjem broja i aktivnosti noradrenergičkih neurona u locus ceruleus što je mnogo izraženije kod depresivnih pacijenata. (15,19) Locus ceruleus (LC) je glavno noradrenergičko jedro sa bogatim konekcijama sa mezolimbičkim i mezokortikalnim regionima uključujući i prednji cingulatni girus, amigdala, hipokampus i ventralni strijatum uključujući i nc. accumbens. Pored smanjenja noradrenergičke aktivnosti, u PB se registruje pad broja i aktivnosti serotonergičkih neurona u nc. raphe dorsalis koje je glavni izvor serotonina sa bogatim projekcijama ka SN. (15, 19) Snižena aktivnost i broj serotonergičkih neurona rafe sistema mogu biti odgovorni, bar delimično za nastanak depresije, anksioznosti i paničnog poremećaja u PB. (15, 18, 19)

Sumarno, nalazi različitih studija koje su primenjivale različite metodološke pristupe uključujući funkcionalni neuroimidžing, analize likvora i autopsijske analize ukazuju da su disfunkcija dopaminergičkih krugova bazalnih ganglija i njihovih projekcija ka dopamin-senzitivnim regionima frontalnih režnjeva kao i disfunkcija noradrenergičkih struktura limbičkog sistema i moždanog stabla udružene sa pojavom depresije u PB.

Nalazi koji se odnose na povezanost serotonina i depresije u PB su nekonzistentni mada treba naglasiti da je većina studija uključila pacijente sa PB i blagom depresijom, a uloga serotonina može biti različita kod pacijenata sa major depresijom.

Afektivne promene, pre svega depresija, mogu se javiti godinama pre pojave prvih motornih simptoma, a kada se oni jave, obično se smatra čak i od strane iskusnih neurologa, da je depresija posledica PB. Drugi razlog za otežano dijagnostikovanje depresije u PB je činjenica da su mnogi somatski simptomi depresije istovremeno i manifestacija PB, kao što su gubitak apetita i telesne težine, poremećaji spavanja i dr. (20)

Depresija u PB ne prati u potpunosti progresiju fizičkih simptoma bolesti sugerišući da se zapravo radi o dva nezavisna procesa. (21) Druge grupe autora su utvrdile međutim, da je rizik od pojave neuropsihijatrijskih simptoma veći u težim stadijumima bolesti, ali da ne postoji korelacija sa životnim dobom ili starošću na početku bolesti. (15). Međutim, u nekim studijama je pokazano da se depresija javlja sa većom učestalošću kod pacijenata sa ranim početkom bolesti u poređenju sa onima kod kojih je bolest počela u kasnijem životnom dobu. (21). Pretpostavlja se da komorbiditet depresije i PB može imati bifazni karakter, sa pikovima u ranim i u odmaklim težim stadijumima bolesti. (21) Depresija se ipak može javiti u svim stadijumima PB.

Prema jednoj teoriji, depresija prethodi pojavi motornih simptoma, te su neke studije našle veću incidenciju depresije kod pacijenata kod kojih je kasnije postavljena dijagnoza PB nego u odgovarajućoj kontrolnoj grupi. (15) Druga teorija govori u prilog činjenice da se depresija u PB razvija nakon postavljanja dijagnoze. (21) Izraženiji motorni simptomi i duže trajanje bolesti su prisutni kod depresivnih pacijenata sa PB u poređenju sa nedeprisivnim. (22) Ovo može biti indikator odmaklijeg i težeg stadijuma bolesti sa uznapredovalim neurodegenerativnim promenama. (22) Postoji takođe debata o tome da li se depresija javlja kao sastavni deo PB ili postoji konvergencija dva nezavisna patološka procesa. (14, 21)

Neuroimidžing studije su pokazale postojanje razlika u neurotransiterskom profilu depresivnih i nedeprisivnih pacijenata sa PB. Utvrđena je smanjena aktivnost kortikalne acetilholinesteraze kod pacijenata sa PB koji imaju simptome depresivnosti, posebno kod onih koji imaju i demenciju. (21) Skorašnje studije koje su koristile specijalne tehnike magnetke rezonance (MRI) su takođe pokazale razlike među depresivnim i nedeprisivnim pacijentima sa PB u nekoliko moždanih regiona izvan nigrostrijatnog puta.

Redukcija sive moždane mase kod pacijenata sa PB i apatijom je nađena u nekoliko regiona uključujući cingulatne i frontalne giruse. (23)

Redukcija bele moždane mase je registrovana kod depresivnih pacijenata sa PB u prednjem cingulatnom girusu i orbitofrontalnom regionu. (24)

Upotrebom funkcionalne MRI utvrđena je smanjena aktivnost u medijalnom prefrontalnom korteksu i povećan volumen mediodorzalnih talamičkih jedara obostrano kod pacijenata sa PB i komorbidnom depresijom. (25) Slične promene su nađene i u mediodorzalnim delovima talamusa upotrebom difuzione magnetske rezonance (DTI). (25) Smatra se da su svi ovi regioni odgovorni za nastanak depresije, mada nije razjašnjeno da li se specifično radi o gubitku dopaminergičke inervacije ili o mnogo širem procesu neurodegeneracije. (25)

Smanjene koncentracije dopaminskog transportera u strijatumu su nađene kod depresivnih pacijenata sa PB što je verovatno posledica gubitka neurona u ovim regionima, što ukazuje na ekscesivniji gubitak ćelija i izraženije oštećenje bazalnih ganglija kod depresivnih pacijenata sa PB. (26)

PET studije su kod pacijenata sa PB i komorbidnom depresijom detektovale sniženu dopaminergičku i noradrenergičku inervaciju u locus coeruleusu, prednjem cingulatnom korteksu

talamusu, amigdalama i strijatumu u poređenju sa zdravim kontrolama ali i nedepresivnim pacijentima sa PB. (27, 28)

Velike razlike u proceni prevalencije depresije u PB mogu biti posledica različitih dijagnostičkih instrumenata i kriterijuma za definisanje depresije kao i diverziteta ispitivanih pacijenata. (29)

Zbog toga je nedavno radna grupa predložila provizionalne dijagnostičke kriterijume za depresiju u PB. (30) Trenutno, postojeće DSM-IV kategorije major i minor depresije i distimije, nisu preporučene kao validne dijagnoze u PB. (30)

Kod pacijenata sa PB, postoje tri moguća podtipa komorbidne depresije. PB ne štiti od pojave idiopatske depresije, drugim rečima, najveći deo depresivnih pacijenata sa PB bi bio depresivan i da nema PB, te u tom slučaju govorimo o nespecifičnoj kauzalnoj komorbidnoj depresiji u PB (Podtip 1, oko 10% depresivnih pacijenata sa PB). Podtip 2 se odnosi na one pacijente sa PB koji su imali ili imaju i neku drugu onesposobljavajuću bolest i tada govorimo o nespecifičnoj reaktivnoj depresiji u PB (7-8% depresivnih pacijenata sa PB). Treći podtip komorbidne depresije se odnosi na slučajeve kod kojih je depresija direktno povezana sa patofiziološkim procesima u PB i u tom slučaju se radi o specifičnoj komorbidnoj depresiji u PB (Podtip 3; do 2% depresivnih pacijenata sa PB). (17)

Većina istraživača nalazi da je profil depresivnih simptoma kod pacijenata sa PB donekle različit u odnosu na opštu populaciju sa depresijom (karakteriše se manjim stepenom krivice, samooptuživanja i samokritičnosti i suicidalnog ponašanja), što se posebno odnosi na specifični Podtip 3 komorbidne depresije u PB. (31)

Brojne studije su pokušale sa identifikuju specifične karakteristike bolesti, prediktore depresije i našle su da početak motornih simptoma na desnoj strani (disfunkcija leve hemisphere) može biti takav prediktor. (14, 15, 31). Ovaj nalaz lateralizovanosti može biti interesantan putokaz ka razumevanju patofiziologije depresije u PB, što potvrđuju nalazi hipoperfuzije u levom prefrontalnom i temporalnom korteksu kod pacijenata sa depresijom koja nije udružena sa PB (1) i snižene aktivnosti i koncentracije dopaminskog transportera (DAT) u levom prednjem putamenu kod depresivnih pacijenata sa PB. (14, 31)

Nekoliko studija je pokazalo da je postojanje depresije u bilo kom periodu života faktor rizika za PB. Ne može se međutim odgovoriti da li je depresija rani simptom bolesti ili faktor rizika za nastanak PB. (14, 15, 31, 32) Shiba i saradnici u svojoj studiji (32) sugerišu da je depresija koja se javlja do nekoliko godina pre pojave PB, najverovatnije manifestacija PB i tada govorimo o

specifičnom Podtipu 3 komorbidne depresije u PB. Ako se međitim depresija javila daleko pre pojave simptoma PB (10 i više godina) najverovatnije se radi o nespecifičnim Podtipovima 1 i 2 komorbidne depresije u PB. (31, 32)

Ispitivana je takođe i potencijalna zajednička genetska osnova depresije i PB, posebno zbog toga što su porodične agregacione studije sugerisale da mogu postojati zajednički geni za depresiju i PB.

Neurotransmiterski transporteri su važni regulatori nivoa neurotransmitera u mozgu, te su njihove genetske varijante razmatrane kao potencijalni faktori rizika za depresiju. Kratki “s” alel promotorskog regiona gena koji kodira za 5-HT transporter je otkriven kao faktor rizika za poremećaje raspoloženja. (31, 33) Kod pacijenata sa PB, utvrđena je asocijacija između depresije i kratkog “s” alel promotorskog regiona gena koji kodira za 5-HT transporter. (34)

Druga studija koja je ispivala polimorfizam dopaminskog i serotoniniskog transportera kod pacijenata sa PB nije našla udruženost sa depresijom. (35) te je zaključeno sa genetička vulnerabilnost faktora za pojavu depresije u PB može biti specifična. Tri monoamnienska neurotransmiterska sistema su uključena u mehanizam nastanka depresije u PB ali njihova specifična uloga može biti različita od one u idipatskoj depresiji. Postoje naznake o manjem značaju 5-HT sistema, a o značajnijem udelu dopaminergičkog sistema u depresiji u PB.

Dopamin u slučaju depresije u PB nema samo ulogu neurotransmitera nego i difuzibilnog molekula sa neotrofičkim svojstvima. (31)

Nekoliko faktora (Tabela 2) ukazuje na veću verovatnoću da pacijent sa PB razvije depresiju specifično vezanu za patološki proces koji je u osnovi PB.

Tabela 2. Faktori udruženi sa većom verovatnoćom razvoja depresije specifično vezane za PB.

Depresija u ličnoj anamnezi	Bez depresije u ličnoj anamnezi ili postojanje depresije unutar 5 godina pre početka PB
Fenomenologija depresije	Odsustvo krivice, samooptuživanja i samokritičnosti
	Odsustvo siucidalnog ponašanja *
Karakteristike PB	Početak simptoma na desnoj strani
Odgovor na terapiju	Bez terapijskog odgovora na bar jednu kuru sa bar jednim SSRI

* sem kod pacijenata kod kojih je učinjena duboka moždana stimulacija

U suprotnosti sa prethodnim studijama, rezultati velike studije Pankratza i saradnika (36) su pokazali da stadijum PB, težina motornih simptoma i funkcionalne onesposobljenosti značajno

koreliraju sa simptomima depresivnosti u PB. Uključeno je 840 pacijenata sa dijagnozom PB bez kognitivne deterioracije i bez antidepressivne terapije. Logistička regresiona analiza je pokazala da postoji značajna udruženost depresivnih simptoma sa Hoehn & Yahr stadijumom bolesti i drugim kliničkim karakteristikama PB, a da ne postoji povezanost sa bilo kojom genetskom varijantom (parkin, LRRK2, APOE). Skor na Bless skali, nivo edukacije, postojanje rođaka prvog stepena sa znacima depresije i UPDRS motorni skor su prema rezultatima ove studije najbolji prediktori depresivne simptomatologije u PB.

Varijacije u proceni depresije u PB su delimično posledica heterogenosti dijagnostičkih kriterijuma i primenjene metodologije i skala za procenu depresije. Instrumenti za procenu depresije u PB se razlikuju u proporciji somatskih i vegetativnih simptoma koje uključuju. Takodje, DSM IV kriterijumi u postavljanju dijagnoze depresije isključuju one simptome koji su jasno posledica opšteg medicinskog stanja ili bolesti. Pokazalo se da je uključivanje ili isključivanje somatskih i vegetativnih simptoma problematično u postavljanju dijagnoze depresije u PB zbog toga što pacijenti sa PB vrlo često ispoljavaju motornu usporenost, poremećaje spavanja, gubitak energije, promene telesne težine i apetita (što su sve kriterijumi za major depresiju) bez obzira da li su depresivni ili nisu. (37) Isključivanje ovih indikatora u proceni depresije u PB može rezultirati u postavljanju pogrešne dijagnoze. Odsustvo jasnih vodiča za postavljanje dijagnoze depresije u PB, navelo je Nacionalni institut za neurološke bolesti i moždani udar (NINDS) i Nacionalni institut za mentalno zdravlje (NIMH) da oforme radnu grupu koja je dala preporuke za dijagnostikovanje depresije u PB. (30) Radna grupa je determinisala da su striktni DSM IV kriterijumi za dijagnozu depresije i distimije u PB kruti i teško ih je ispravno koristiti kod pacijenata sa PB jer mogu dovesti do postavljanja lažno negativne dijagnoze depresije. Ova grupa je preporučila eliminaciju DSM IV ekskluzivnih kriterijuma “simptomi koji su posledica opšteg medicinskog stanja”. Ovaj pristup je preporučen da bi se povećala verovatnoća identifikacije slučajeva klinički značajne depresije. (30) Tako se preporučuje da se svi simptomi razmatraju kao potencijalno udruženi sa depresijom, bez obzira na njihovo preklapanje sa simptomima PB ili drugog medicinskog stanja.

Tokom poslednjih nekoliko godina više metodološki dobro dizajniranih studija je ispitivalo validnost skala za procenu depresije u PB. Tako je nekoliko studija pokazalo da su Gerijatrijske skale depresije (Geriatric Depression Scale-GDS) i sa 15 i sa 30 ajtema validne u proceni depresije u PB. (37, 38) GDS se lako izvodi u svakodnevnom kliničkom radu, sadrži i neke

somatske indikatore depresije, koristi prosti da/ne format u skorovanju te je zato vrlo podesna za pacijente sa PB. Nedostatak ove skale je nešto manja senzitivnost za procenu težine depresije. (38)

Drugi instrumenti za koje je dokazano da su validni u proceni depresije u PB su Bekova skala depresije (Beck Depression Inventory), Hamiltonova skala za procenu depresije (Hamilton Depression Rating Scale), Montgomery-Asberg skala (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, kao i Zungova skala za samoprocenu depresije (Zung Depression Inventory). (38) Izbor skale za procenu depresije u PB delimično zavisi i od dostupnosti i obučenosti ispitivača. Uzimajući u obzir visinu prevalencije i težinu depresije u PB rutinska upotreba neke od ovih validizovanih skala treba da je sastavni deo kliničke procene i evaluacije pacijenata sa PB. (37, 38)

1. 3. TRANSKRANIJALNA PARENHIMSKA SONOGRAFIJA

Transkranijalni parenhimski ultrazvuk (engl. transcranial sonography-TCS) prvi put se pominje kao validna dijagnostička metoda 1995. godine. (39) Iako u početku prihvatana sa rezervom obzirom da do tada nije bio poznat supstrat dostupan konvencionalnim radiološkim metodama, danas je to dijagnostička metoda koja je zaživela u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici PB i srodnih ekstrapiramidnih poremećaja. Daljim tehnološkim napretkom i usavršavanjem ultrazvučne dijagnostike, transkranijalni parenhimski ultrazvuk nalazi mesto kao dijagnostička metoda i u drugim neurodegenerativnim bolestima, osim PB.

Prednosti TCS u dijagnostici ekstrapiramidnih poremećaja u odnosu na konvencionalne strukturalne neuroimidžing tehnike kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) ili MRI se ogledaju u činjenici da kod većine ekstrapiramidnih poremećaja ne postoje visoko specifični nalazi koji bi potvrdili pretpostavljenu kliničku dijagnozu. Sa druge strane većina pacijenata sa ekstrapiramidnim bolestima ima nevoljne pokrete koji interferiraju sa aplikacijom i interpretacijom CT ili MRI nalaza. TCS je jeftina neinvazivna metoda koja se može obaviti brzo i relativno lako, uključujući i agitirane pacijente, i može se ponavljati koliko god je potrebno. Nema izlaganja radijaciji ili radioaktivnim supstancama kao kod drugih često korišćenih neuroimidžing tehnika. Ehogenost i ehotekstura moždanog parenhima obezbeđuju biofizičke

informacije koje su potpuno različite od onih koje se dobijaju CT ili MRI tehnikama, što omogućava uvid u različite patofiziološke i patoanatomske procese. (39-41)

Motorni simptomi Parkinsonove bolesti se, prema Braakovom gradiranju progresije bolesti, klinički manifestuju u trećem stadijumu, kada dolazi do degeneracije i gubitka ćelija u pars compacta SN. (5) Da bi se neki od dopaminergičkih znakova klinički manifestovali, potrebno je da se izgubi 60-70% neurona. Na životinjskim modelima i post-mortem studijama pokazano je da se crni pigment neuromelanin, koji određuje i naziv anatomske strukture, gubi sa napredovanjem bolesti, ali i to da se istovremeno taloži gvožđe u obliku neferitinskih jedinjenja. Gubitak neuromelanina i depoziti gvožđa ne mogu se registrovati konvencionalnim neuroimidžing metodama, ali se primenom TCS vizualizuju kao polja hiperehogenosti (40). Upravo to zapažanje bio je prvi korak u razvoju ove nove, neinvazivne, pristupačne i jeftine dijagnostičke metode.

1. 3. 1. TCS u PB

Hiperehogeni signal SN je ultrazvučni nalaz karakterističan za idiopatsku PB, uključujući i nasledne oblike (Parkin gene related), i nalazi se kod više od 90% obolelih. (41, 42) Hiperehogenost SN se ne menja sa napredovanjem bolesti i ne korelira sa kliničkim nalazom. (41) Hiperehogenost SN nalazi se i kod 10% zdravih osoba, ali su oni u većem riziku za kasnije oboljevanje od PB. Parenhimski ultrazvuk bazalnih ganglija zato ima visoku diferencijalno dijagnostičku vrednost koja je u rangu sa specifičnošću i senzitivnošću SPECT metode. (43) Nalaz unilateralne ili bilateralne hiperehogenosti SN ehogene površine veće od 0,18-0,20cm² (u zavisnosti od populacije ultrazvučnog sistema) kod asimptomatskih pacijenata može se vrednovati kao preklinički nalaz poremećaja funkcije nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema. (41)

Kod novorođenčadi i dece normalno se nalazi hiperehogenost SN, ali se ona vremenom smanjuje tako da se u uzrastu od oko 16 godina normalno ne registruje. (44) Razlog za ovu pojavu nije jasan. Iako samo 1 do 2% populacije starije od 60 godina oboleva od PB, smatra se da oko 10% populacije doživi presimptomatske stadijume PB (45), što je u saglasnosti sa zastupljenosti nalaza hiperehogenosti SN kod 10% zdrave populacije. Oboleli od PB kod kojih je hiperehogenost SN registrovana pre pojave prvih simptoma bolesti, ukoliko obole razvijaju forme bolesti sa izraženijim motornim simptomima. (46)

1. 3. 2. Atipični parkinsoni poremećaji i TCS

Atipični parkinsoni poremećaji: MSA, progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i kortikobazalna degeneracija (KBD) predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na PB, naročito u ranim stadijumima bolesti. Parenhimskim ultrazvukom ehogenost SN u MSA i PSP ne razlikuje se od normalne populacije (manja je od 0.18cm²), tako da je diskriminatorna vrednost metode veoma visoka, odnosno sa 90% sigurnosti može se razlikovati PB od MSA i PSP. U diferencijalnoj dijagnozi između MSA i PSP dijagnostičku vrednost ima širina treće moždane komore i hiperehogenost lentiformnog nukleusa (LN). Kod MSA registruje se hiperehogenost LN i normalna širina treće komore manja od 10mm, dok se kod PSP nalazi hiperehogenost LN uz proširenu treću komoru. Posmatranjem sve tri strukture, specifičnost i senzitivnost nalaza je vrlo visoka, oko 90%. (47-50) Kod 90% obolelih od KBD nalazi se bilateralna hiperehogenost SN sa normalnom širinom treće komore koja ne prelazi 10mm. Diskriminatorna vrednost u odnosu na PSP je oko 90% (47, 48).

1. 3. 3. Ultrazvučni sistemi i parametri za izvođenje TCS

Za TCS koriste se ultrazvučni aparati najnovije generacije i fazne ultrazvučne sonde frekvencije 2-3.5 MHz. Sa ovim frekvencijama aksijalna rezolucija je oko 0.7mm dok lateralna rezolucija zavisi od širine ultrazvučnog talasa i dubine insonacije i varira između 2.2 i 3.8mm. Poboljšana rezolucija se postiže primenom savremenih ultrazvučnih tehnologija kao što je “tissue harmonic imaging” (THI). Ove tehnike zavise međutim od koštanih akustičkih prozora i primenjive su samo na ograničenim dubinama insonacije. Pregled se izvodi kroz transtemporalni pristup pozicioniranjem sonde na prednji, srednji ili zadnji temporalni ultrazvučni prozor gde je debljina kosti najmanja i omogućava lakšu penetraciju ultrazvučnog talasa. U kliničkoj praksi zadnji temporalni koštani prozor se najčešće koristi jer omogućava najbolju vizualizaciju posebno malih struktura moždanog stabla. (41, 49)

U suprotnosti sa vaskularnim ultrazvukom gde se koristi dinamički opseg (“dynamic range”) do 40dB da bi se eliminisali signali niskih amplitude što povećava kontrast moždanog parenhima, u parenhimskoj ehosonografiji neophodno je dobiti dobro modulisan prikaz u B-modu što zahteva dinamički opseg od 50-55dB i dubinu insonacije 14-16 cm. Step en osvetljenja se

prilagođava vuzelno i individualno da bi se dobio najbolji prikaz moždanih struktura. Pregled se izvodi prema standardnom protokolu u određenim ravnima insonacije koje su definisane specifičnim ultrazvučnim markerima. Struktura od interesa se definiše kao hiperehogena ako je intenzitet ultrazvučnog signala povišen u poređenju sa okolnim moždanim tkivom. Postoje dva načina procene stepena hiperehogenosti: (a) semikvantitativno vizuelno gradiranje, i (b) planimetrijsko merenje. Postoje tri osnovne ravni insonacije, a nekada se koristi i četvrta ili cerebelarna ravan za detekciju dijametra četvrte moždane komore ili hiperehogenih zona u malom mozgu. (Figura 2) (41, 46-50)

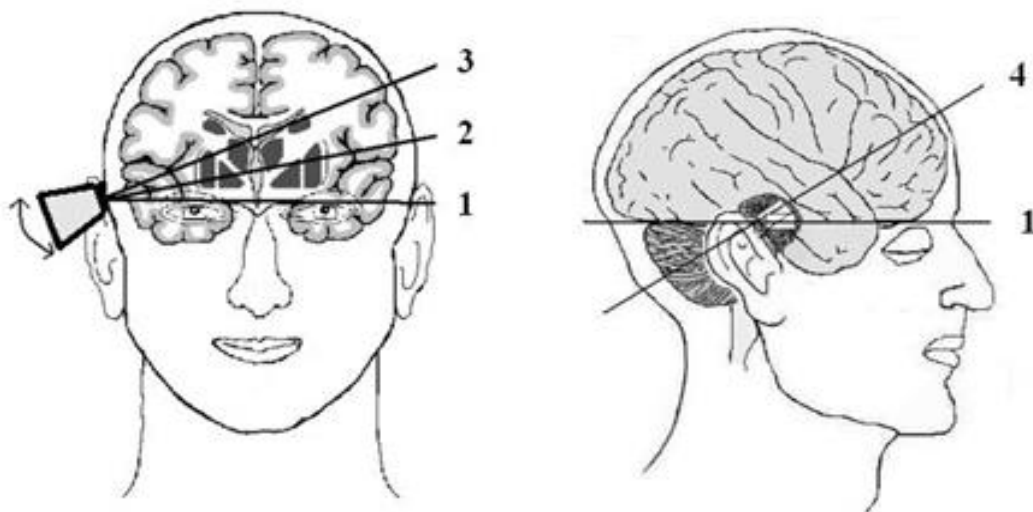


Figura 2. Shematski prikaz ravni insonacije u TCS. Ultrazvučna sonda pozicionirana u temporalnom koštanom prozoru paralelno sa tzv. „orbitomeatalnom linijom“ i tada se vizualizuju strukture na nivou moždanog stabla (1). Rotiranjem sonde za oko 10° kranijalno prikazuju se strukture na nivou III moždane komore (2). Daljim rotiranjem sonde za 25° naviše prikazuju se lateralne komore i cella media (3). Ponovnim vraćanjem na ravan 1 i okretanjem dorzalnih delova sonde naniže za 45°, a zatim rotiranjem naviše za oko 10 - 15° omogućava se vizualizacija struktura u ravni zadnje lobanjske jame (4, 41)

Ispitivanje počinje na nivou moždanog stabla (mezencefalona) pozicioniranjem sonde u transtemporalni prozor paralelno sa tzv. orbitomeatalnom linijom. Na ovom nivou se identifikuje hipoehogena struktura u vidu leptira-mezencefalon okružena hiperehogenim bazalnim cisternama (Figura 3). Cilj je da se u hipoehogenoj strukturi mezencefalona indentifikuju ipsilateralne hiperehogene strukture: SN, crveno jedro (CJ) i rafe. Prikaz u B-modu se uveća 3-4 puta, ocrta se spoljna ivica hiperehogenog signala SN i dobije se površina hiperehogene zone izražena u

cm². (Figura 3). Normalna hiperehogenost SN koja je posledica prirodnog procesa degeneracije dopaminergičkih neurona SN, prema najvećem broju studija, iznosi najviše do 0,20 cm².

Hiperehogenost SN > 0,24 cm² se označava kao izražena, a hiperehogenost između 0,20 i 0,24cm² se klasifikuje kao umerena. Preporučuje se da svaka ultrazvučna laboratorija ima standardizovanu graničnu vrednost patološke hiperehogenosti SN, koja zavisi od ultrazvučnog aparata koji se koristi za procenu ehogenosti. Treba voditi računa o penetrantnim arterijama koje su takođe hiperehogene kao i o demarkaciji između SN i CJ. (41, 46-51) Ehogenost rafe se procenjuje tek nakon bilateralne insonacije. Normalno, rafe je kontinuirana linija visoke ehogenosti koja deli mezencefalom na dva pedunkula. Ehogenost rafe je u normalnim okolnostima iste ehogenosti kao ehogenost CJ ili bazalnih cisterni. Ehogenost rafe se prema najnovijim preporukama gradira na dvostepenoj skali i to ukoliko je ehogenost normalna bar na jednoj strani insonacije, gradira se kao 1, a ukoliko je ehogenost smanjena, postoji prekid kontinuiteta rafe ili potpuni izostanak signala prilikom insoniranja sa obe strane, gradira se kao 0 i označava kao patološki nalaz. (Figura 3) (51-53)

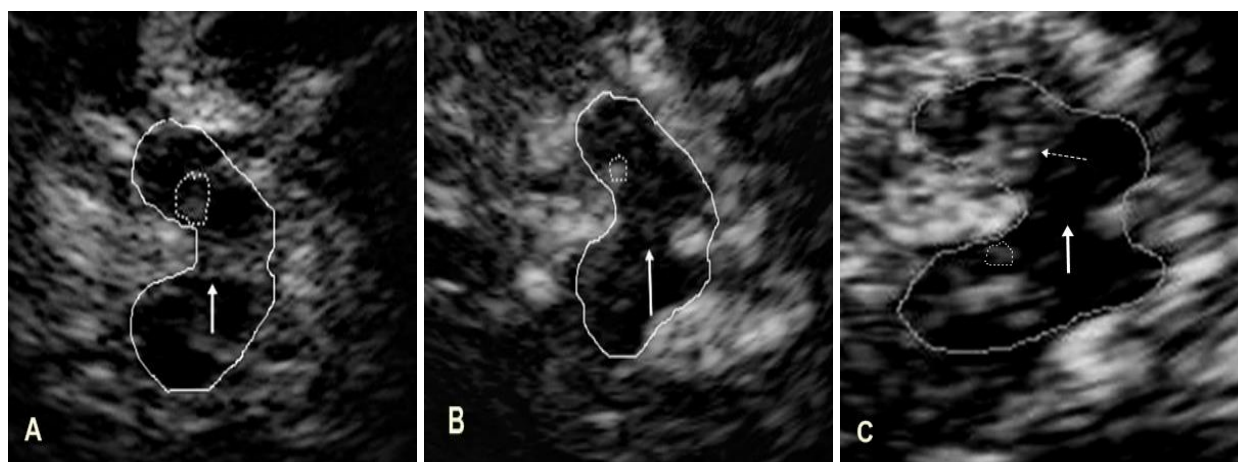


Figura 3. TCS aksijalni prikazi na nivou moždanog stabla (ravan insonacije 1) tri različita subjekta. Hipoehogena struktura mezencefalona u vidu leptira je ocrтана punom linijom radi bolje vizualizacije. Deblje strelice označavaju rafe, CJ su ocrтana isprekidanom linijom. (A) Mezencefalom zdrave osobe sa normalnom ehogenošću rafe u vidu kontinuirane hiperehogene linije koja ima istu ehogenost kao i CJ. (B) Mezencefalom pacijenta sa unipolarnom depresijom sa prekidom kontinuiteta i hipoehogenošću rafe (gradus 0). (C) Mezencefalom pacijenta sa PB i depresijom sa izraženom hiperehogenošću SN (tanja isprekidana strelica na strani insonacije) i izostanak signala rafe, gradus 0 (deblja strelica). (51)

Drugi nivo insonacije je na nivou treće moždane komore (TK) i prikazuje se tako što se ultrazvučna sonda rotira za oko 10° naviše. Anehogena struktura TK se identifikuje između dve hiperehogene linije koje reflektuju ependim. Sa obe strane TK su hipoehogene strukture

talamusa. (Figura 4) Na ovom nivou se meri najveći transverzalni dijametar TK i frontalnog roga lateralne komore sa suprotne strane od strane insonacije i to od ipsilateralne do kontralateralne unutrašnje površine hiperehogenog endodima. Normalne vrednosti dijametra TK su zavisne od starosti i iznose < 7 mm za osobe od 20 - 60 godina i < 10 mm za osobe \geq 60 godina, a za frontalne rogove lateralnih komora normalne vrednosti dijametra su < 17 mm za osobe starosti 20 - 60 godina i < 20 mm za one starosti \geq 60 godina.

Na ovom nivou se vizualizuju i bazalne gangije kaudatni nukleus (KN), LN kao i talamus. Ove strukture se u normalnim okolnostima ne prikazuju jer su izoehogene sa okolnim moždanim parenhimom. U slučaju pojave hiperehogenog signala meri se planimetrijski hiperehogeni površina na isti način kako je to objašnjeno i za SN i pojava bilo kakvog hiperehogenog signala u ovim strukturama se smatra patološkim nalazom. Nekada se koristi i treća aksijalna ravan na kojoj se meri dijametar cella media-e upravljanjem sonde za oko 25° kranijalno, merenje se izvodi između unutrašnjih površina endodima, a informacija o dijimetru cella media-e daje nam dodatni uvid u stepen moždane atrofije.

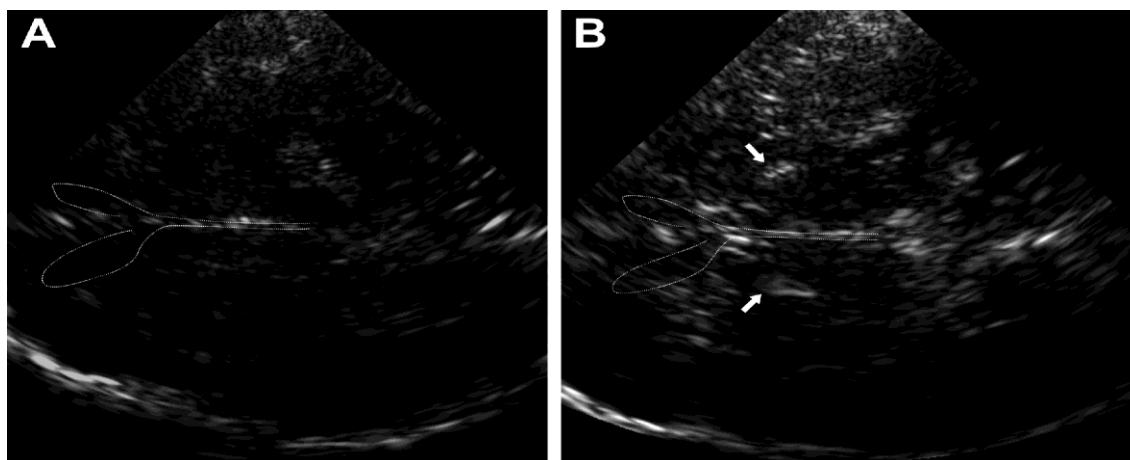


Figura 4. TCS prikaz na nivou TK (nivo insonacije 2).

TK i frontalni rogovi su ocrtani isprekidanim linijama. (A) Kod zdrave osobe nema patoloških hiperehogenih signala u nivou bazalnih ganglija; (B) hiperehogenost oba LN kod jednog pacijenta obeleženo strelicama, a merenje hiperehogenog areala se obično izvodi kontralateralno od strane insonacije. (41)

1. 4. TCS I DEPRESIJA

TCS, ultrazvučna metoda koja omogućava prikaz i procenu stepena ehogenosti moždanog tkiva, pokazala je postojanje smanjene ehogenosti rafe moždanog stabla u unipolarnoj depresiji (kod 50-70% pacijenata), kao i depresiji udruženoj sa Parkinsonovom (kod preko 70-85% pacijenata) ili Wilsonovom bolešću, ali ne i kod zdravih osoba, bipolarnih afektivnih poremećaja, shizofrenije, depresije u multiploj sklerozi i kod PB bez udružene depresije. (51)

Pretpostavlja se da hipohogenost rafe može biti uzrokovana modifikacijom gustine ćelija u moždanom parenhimu, kao i promenom sastava intersticijalnog matriksa ili oštećenjem integriteta nervnih vlakana i traktova. (51)

I pored navedenih pretpostavki, uzroci pojave hipoehogenog signala u predelu rafe moždanog stabla kod depresivnih pacijenata sa PB do sada nisu u potpunosti razjašnjeni.

Sličnost ultrazvučnog nalaza kod unipolarne depresije i depresije udružene sa PB dovela je do pretpostavke o zajedničkoj patomorfološkoj osnovi u obe forme depresije. Međutim, pitanje etiopatogeneze i mogućeg zajedničkog uzroka obe forme depresije je još uvek predmet intenzivne naučne debate. (51)

Tipični ultrazvučni marker koji može biti od koristi u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi depresije je snižena ehogenost ili prekid kontinuiteta rafe. U prvoj studiji koja se bavila ovom problematikom ehogenost rafe je ispitivana primenom TCS kod 20 pacijenata sa unipolarnom depresijom i 20 zdravih kontrola. Utvrđena je značajna redukcija ehogenosti rafe kod depresivnih pacijenata. (52) Ovaj nalaz je potvrđen godinu dana kasnije na većem broju pacijenata u studiji koja je poredila ehogenost rafe između 40 pacijenata sa unipolarnom depresijom, 40 sa bipolarnim poremećajem i 40 zdravih kontrola. Ehogenost rafe je bila izrazito snižena kod pacijenata sa unipolarnom depresijom u poređenju sa onim sa bipolarnim poremećajem i zdravim osobama. Nije potvrđena korelacija između ehogenosti rafe i starosti, pola ili težine bolesti. (53)

Još nekoliko studija je potvrdilo nalaz hipoehogenosti rafe u unipolarnoj depresiji. U studiji Waltera i saradnika (54) učestalost hipoehogenosti rafe je bila veća u unipolarnij depresiji u poređenju sa zdravim ispitanicima i depresivnim pacijentima sa PB. U ovoj studiji, hipoehogenost rafe je bila češća kod depresivnih nego nedepresivnih pacijenata bez obzira na prisustvo PB. TCS nalazi druge studije (55) pokazali su da je smanjena ehogenost rafe česta u depresivnim poremećajima, bez obzira na dijagnostičku kategoriju depresije, a da je ovakav nalaz

redak kod zdravih pacijenata bez bilo kakvog psihijatrijskog poremećaja u anamnezi. Ehogenost rafe nije marker koji može da pomogne u diferenciranju različitih kategorija depresivnih poremećaja. Pokazano je međutim u ovoj studiji da je hipoehogenost rafe bila izraženija kod respondera na selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI) nego kod non-respondera. Hipoehogenost rafe ukazuje na dobar odgovor na terapiju SSRI sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 88%. Nešto manja učestalost hipoehogenog signala rafe je nađena u studiji Budišića i saradnika (56), 47% kod pacijenata sa major depresijom u poređenju sa 15% kod zdravih osoba. Kod pacijenata sa suicidalnim idejama učestalost hipoehogenosti rafe je bila značajno veća (86%) i ova grupa pacijenata je imala i najveću učestalost potpunog odsustva signala rafe na TCS. Ovi nalazi ukazuju da je izmenjena ehogenost rafe vrlo česta kod pacijenata sa suicidalnim idejama. Normalna ehogenost rafe kod pacijenata sa major depresijom je bila udružena sa blažim simptomima bolesti i vrlo retko sa suicidalnošću. Uzroci pojave hipoehogenog signala u predelu rafe moždanog stabla kod depresivnih pacijenata do sada nisu u potpunosti razjašnjeni.

Rezultati nekoliko patoanatomskih i PET studija pokazali su postojanje morfoloških i funkcionalnih promena dorzalnih jedara rafe sistema u major depresiji kao i smanjenu aktivnost i kapacitet vezivanja serotoninskih 1A receptora uz smanjen broj neurona koji eksprimiraju mRNK za serotoninski transporter. (57) Udruženost stepena ehogenosti rafe i odgovora na terapiju SSRI koja je nadjena u studiji Waltera i saradnika (55) dodatno podržava ideju sa hipoehogenost rafe reflektuje promene u serotoninskom sistemu. U suprotnosti sa prethodnim nalazima, studija Steele i saradnika (58), nije utvrdila postojanje razlika u ehogenosti rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom. Ova studija, jedina koja je ispitivala moguće strukturne promene rafe u unipolarnoj depresiji, nije potvrdila postojanje morfološkog oštećenja rafe sistema primenom difuzione magnetske rezonance (DTI).

Hipotezu da unipolarna depresija i depresija u PB, dele zajedničke patomorfološke osnove, delimično su razjasnile patohistološke i neuroimidžing studije.

Postoji samo nekoliko postmortem patoloških studija moždanog stabla kod pacijenata koji su bolovali od major depresije i depresije u PB. Jedna mala studija je potvrdila da pacijenti sa unipolarnom depresijom imaju značajna oštećenja mezencefaličkih vlakana i puteva što je u skladu sa nalazima TCS i MRI studija. (59)

U morfometrijskoj postmoretem studiji Baumanna i saradnika (60) ispitivana su sva jedra rafe sistema mozgov 6 pacijenata koji su bolovali od major depresije i 12 zdravih osoba. Broj

neurona ventrolateralnog jedra dorzalnog rafe je bio smanjen za 31% kod onih koji su bolovali od major depresije u poređenju sa onima koji nisu imali za života psihijatrijske bolesti. Ventralna jedra dorzalnog rafe sistema (ventrolateralno, ventralno, interfascikularno) su takođe imala manji broj neurona. Rezultati ove studije potvrdili su da pacijenti sa major depresijom imaju lokalizovani smanjen broj neurona u dorzalnom rafe. (60)

Ovakva oštećenja moždanog stabla, jedara rafe i ascendentnih puteva koji iz bazalnog limbičkog sistema idu do prednjeg mozga, u prvom redu frontalnih regiona, dovode do smanjenja koncentracije monoamina u mozgu i sledstveno, pojave simptoma depresije. (59, 60)

1. 5. TCS I DEPRESIJA U PB

Nekoliko TCS studija je pokazalo da je depresija u PB verovatno, kao i unipolarna depresija, udružena sa strukturnim lezijama jedara rafe. Hipoehogenost rafe je čest nalaz kod depresivnih pacijenata sa PB. U poređenju sa ne depresivnim pacijentima kod kojih je hipoehogeni signal rafe detektovan kod samo 6 do 27%, kod depresivnih pacijenata sa PB hipoehogenost rafe se nalazi kod 35 do 85% (54, 55, 61, 62)

Becker je sa saradnicima prvi potvrdio promene rafe kod depresije udružene sa PB upotrebom TCS. (61). Ova studija je pokazala da je ehogenost rafe značajno snižena kod depresivnih pacijenata sa PB u poređenju sa nedepresivnim i sa zdravim kontrolama (više od 90% depresivnih pacijenata sa PB je imalo hipoehogeno rafe). Ehogenost rafe je negativno korelirala sa stepenom motorne onesposobljenosti kod pacijenata sa PB i komorbidnom depresijom.

Uključeno je 30 pacijenata sa PB (13 sa udruženom depresijom) i oni su poređeni sa 30 zdravih osoba. Ehogenost rafe je gradirana skalom sa tri stupnja. Distribucija skora ehogenosti rafe kod kontrola je bila slična onoj kod nedepresivnih pacijenata sa PB (oko 40% je u obe grupe imalo ehogenost rafe gradus 1 ili 2). Razlike u ehogenosti rafe između depresivnih i nedepresivnih pacijenata sa PB kao i između depresivnih pacijenata sa PB i zdravih kontrola su bile značajne.

TCS nalazi studije Waltera i saradnika (54) su iznenađujuće pokazali da je hiperehogenost SN, što je karakterističan nalaz za idiopatsku PB, čest nalaz i kod depresije. Kod depresivnih osoba bez parkinsonizma, izražena hiperehogenost SN je nađena sa tri puta većom učestalošću u poređenju sa zdravim osobama odgovarajuće starosti. Hipoehogenost rafe je bila značajno češća

kod depresivnih nego nedeprativnih pacijenata bez obzira na prisustvo PB. Kombinacija izražene hiperehogenosti SN i snižene ehogenosti rafe je značajno udružena sa istorijom depresivnog poremećaja pre pojave PB kao i sa motornom asimetrijom kod depresivnih osoba bez PB.

Kod pacijenata sa PB i udruženom depresijom pre početka motornih simptoma PB postojala je izraženija hiperehogenost SN i ona je jasno korelirala sa ranijim početkom PB. (54)

Sa druge strane, značajna redukcija ehogenosti rafe je nađena kod pacijenata sa PB koji su imali simptome iritativne bešike u poređenju sa onima koji ove simptome nisu imali. (63)

Hipoehogenost rafe nije bila udružena samo sa simptomima iritativne bešike već i sa prisustvom distimije i major depresije. Ovaj nalaz ne ukazuje isključivo na direktnu povezanost oštećenja rafe i simptoma iritativne bešike ili depresije već i na mogućnost da u osnovi leži oštećenje nekog drugog regiona mozga koji je aferentnim putevima povezan sa sistemom rafe. (63)

Iako ima nekoliko studija koje su pokazale alteraciju MRI signala rafe u depresiji, karakterističan neuroimidžing obrazac abnormalnosti rafe u depresiji još uvek nije utvrđen. (58) Ipak, do sada objavljeni nalazi daju važne dokaze o strukturnim i funkcionalnim promenama rafe kao mogućem etiopatološkom faktoru depresije.

Studija koja je poredila nalaze na T2 sekvenciji MRI i ehogenost moždanog stabla utvrdila je postojanje korelacije između ehogenosti rafe i izmene intenziteta signala na MRI mozga što ukazuje na postojanje strukturnih oštećenja moždanog stabla kod PB udružene sa depresijom, slično kao i kod unipolarne depresije. (59)

Pored toga, prospektivna MRI studija kod depresivnih pacijenata sa PB pokazala je izmenu signala rafe uz pomoć semikvantitativne tehnike merenja T2 relaksacionog vremena na MRI. (62)

Nalazi ovih studija ukazuju da smanjena ehogenost rafe i pojačan intenzitet signala u T2 sekvenciji MRI mogu biti odraz prekida ili oštećenja mijelinizovanih monoaminergičkih puteva (dopaminergičkih, serotonergičkih ili noradrenergičkih) koji prolaze kroz moždano stablo i rafe. (59)

Činjenica da TCS pokazuje prilično specifičan nalaz kod pacijenata sa PB čini ovu metodu jedinstvenom u diferencijalnoj dijagnozi depresije, PB i konkominatne pojave oba poremećaja.

U PB, karakteristična hiperehogenost SN se može vizualizovati u ranim stadijumima bolesti čak i pre pojave motornih simptoma, što omogućava kliničku dijagnozu. Istovremena pojava hiperehogenosti SN i depresije može zato imati važne etiološke implikacije kao i mogući kasniji razvoj motornih simptoma.

Nekada je klinički vrlo teško razlikovati depresiju kao rani marker PB, unipolarnu depresiju i depresiju udruženu sa PB.

Vrednost TCS u diferencijalnoj dijagnozi između PB i depresije je naočiglednija u najranijim stadijumima bolesti u kojima na osnovu izolovanih kliničkih karakteristika nije moguće razlikovati da li pacijent ima PB ili depresiju. (64).

Međutim i u kasnijim stadijumima PB u kojima hipomimija i bradikinezija mogu da imitiraju depresivno raspoloženje, TCS nalazi mogu biti vrlo korisni.

Kod osoba koje imaju izolovanu depresiju u većini slučajeva se nalazi normalna ehogenost SN uz rafe koje je smanjene ehogenosti, prekinuto ili nevidljivo. Kod pacijenata sa PB nalazi se normalna ehogenost rafe uz hiperehogenost SN. (54, 62, 65) Kod pacijenata koji pate od PB i konkomitantne depresije obično postoje istovremeno oba patološka nalaza: hiperehogenost SN i hipoehogenost rafe. Treba takođe imati u vidu da pacijenti koji pate od izolovane depresije bez bilo kakvih znakova za istovremeno postojanje i PB mogu imati značajnu hiperehogenost SN. (54) Ovo se može objasniti činjenicom da je depresija često premotorni marker za PB te se pretpostavlja da su osobe sa depresijom i hiperehogenošću SN u povećanom riziku da razviju PB kasnije tokom života.

Dijagnostičke teškoće mogu postati očigledne u slučajevima istovremene pojave hiperehogenosti SN i hipoehogenosti rafe kod depresivnih osoba sa motornom usporenošću. U ovakvim situacijama efektivna antidepresivna terapija ukazuje na dijagnozu izolovane depresije. Međutim poznato je da depresija može biti i premotorni simptom PB, a da hiperehogenost SN predstavlja faktor rizika za PB. (41, 46, 47, 65, 66). Zato, istovremena pojava hiperehogenosti SN i hipoehogenosti rafe kod osoba sa depresijom ili vrlo blagim motornim simptomima može ukazivati na to da je ova populacija u riziku da razvije PB. Ova hipoteza je podržana sledećim nalazima: a) da je kombinacija hiperehogenosti SN i hipoehogenog signala rafe kod pacijenata sa PB udružena sa ranijom istorijom depresije mnogo pre početka PB (41), i b) da je ova kombinacija TCS nalaza kod depresivnih osoba udružena sa blagom motornom asimetrijom i postojanjem motorne usporenosti što ukazuje na rane stadijume PB. (67) Prema sadašnjim saznanjima i observacijama, izgleda da hipoehogenost rafe nije od koristi samo u diferencijalnoj i ranoj dijagnozi depresije, već može biti od koristi, posebno u kombinaciji sa hiperehogenošću SN, u otkrivanju osoba koje su u riziku da obole od PB.

1. 6. BAZALNI LIMBIČKI SISTEM I DEPRESIJA U PB

Postoje brojni dokazi koji ukazuju da bazalni limbički sistem ima važnu ulogu u patogenezi afektivnih poremećaja. Anatomski, rafe je struktura koja se na TCS u normalnim okolnostima prikazuje kao izrazito ehogena i odgovara akumulaciji nekoliko puteva i jedara rostralnog dela moždanog stabla. Ova struktura uključuje ascedentna i descedentna vlakna središnjih struktura prednjeg mozga, dorzalni longitudinalni fascikulus mamilotegmentalni trakt, fascikulus retroflexus, dorzalna jedra rafe kao i traktove koji povezuju brojna jedra moždanog stabla i cerebeluma sa diencefaličkim i telencefaličkim regionima mozga.

Projekcije iz ove strukture dostižu do skoro svih moždanih regiona, a ona je i glavni izvor serotonina u mozgu. (68-70) Rezultati TCS studija kod pacijenata sa unipolarnom depresijom i sekundarnim formama depresije potvrdili su hipotezu da su morfološke promene rafe sistema uključene u patogenezu depresivnih poremećaja (unipolarne depresije i depresije udružene sa određenim neurodegenerativnim bolestima). Različiti anatomski, fiziološki i biohemijski nalazi ističu značaj bazalnog limbičkog sistema u patogenezi afektivnih poremećaja, a postoje dokazi koji sugerišu da su jedra, traktovi i neurotransmiterski sistemi bazalnog limbičkog sistema uključeni, bar delom, u etiopatogenetski proces primarne depresije i depresije udružene sa nekim neurodegenerativnim bolestima, uključujući i PB. (71, 72) Promene u akustičkoj impedanci, koje se primenom TCS detektuju kao hipoehogeni signal rafe, mogu biti posledica mikrostrukturnih promena, glioze, izmene gustine tkiva i sastava intersticijalnog matriksa kao i prekida vlakana i traktova ovog regiona. (62) I pored ovih činjenica, tačan uzrok izmenjene ehogenosti rafe u depresiji nije u potpunosti utvrđen. Nije takođe jasno da li su ove strukturne promene uzrok depresije ili su, obrnuto, posledica dugotrajne depresije.

1. 6. 1. MRI studije koje podržavaju TCS nalaze i koncept bazalnog limbičkog sistema u depresiji

Iako postoji nekoliko MRI studija koje su pokazale izmenu signala rafe u depresiji, karakteristični neuroimidžing obrazac abnormalnosti rafe još uvek nije utvrđen. (58, 67)

Povišen intenzitet signala rafe na T2W relaksacionoj sekvenci MRI je utvrđen kod pacijenata sa unipolarnom depresijom, ali ne i kod bipolarne depresije i zdravih osoba u retrospektivnoj studiji. (73)

Ova observacija može ukazivati na diskretne promene u strukturi tkiva koje ne mogu biti vizualizovane inspekcijom konvencionalnih MRI snimaka. T2 relaksaciono vreme zavisi od fizičkih karakteristika tkiva, stepena hidracije i sadržaja gvožđa.

Razlike u T2 relaksacionom vremenu specifičnih regiona mozga između pacijenata sa major depresijom i zdravih kontrola može ukazivati na razlike u sastavu i strukturi tkiva koje su prouzrokovane histološkim promenama kao na primer u procesu neurodegeneracije. (59, 73)

I druge MRI studije depresivnih pacijenata sa PB ukazale su izmene intenziteta signala moždanog stabla primenom metode semikvantitativnog merenja T2 relaksacionog vremena. (62)

Gradiranje intenziteta signala i T2 relaksometrija pontomezencefaličkih središnjih struktura ukazali su na značajne razlike između depresivnih i nedeprativnih pacijenata sa PB. Ovi nalazi su korelirali sa značajnom hipoehogenošću ili izostankom signala rafe na TCS kod depresije udružene sa PB. Nije utvrđena korelacija između intenziteta signala rafe, T2 relaksacionih vremena ili ehogenosti rafe i težine motornih ili depresivnih simptoma. Ovi nalazi potvrđuju pretdone TCS nalaze koji takođe nisu pokazali bilo kakvu povezanost između težine depresije ili motornih simptoma i stepena hipoehogenosti rafe. (62)

U suprotnosti sa prethodnim studijama, nije nađena razlika u ehogenosti rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom u poređenju sa zdravim osobama u studiji koja je koristila po prvi put i DTI za ispitivanje mogućih strukturnih lezija rafe u depresiji. (58) U studiju je uključeno 15 pacijenata sa unipolarnom depresijom i 15 zdravih kontrola. Srednje vrednosti skora ehogenosti rafe su iznosile 2.07 za pacijente sa depresijom i 2.57 za zdrave kontrole. Ova razlika nije bila značajna ali je postojao trend hipoehogenosti rafe u unipolarnoj depresiji. Takođe, nisu nađene značajne razlike u vrednostima frakcionalne anizotropije (FA) u nivou rafe između pacijenata i kontrola. Dakle, ova studija koja je uključila mali broj pacijenata nije potvrdila nalaze strukturnih promena rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom upotrebom DTI. (58)

Da li su na ovakve nalaze uticali mali broj uključenih pacijenata ili dijagnostičke kategorije, ne može se sa sigurnošću tvrditi. Interesantno, druga studija je pokazala snižene vrednosti FA i povišene srednje vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta-„mean difusivity“ (MD) u nivou rafe, upotrebom DTI, u grupi od 16 pacijenata sa PB i udruženom depresijom koji su takođe imali i hipoehogeni signal rafe na TCS. Vrednosti FA i MD su u ovoj studiji kod 16 zdravih kontrolnih

ispitanika bile nepromenjene. (51) Rezultati ove studije podržavaju hipotezu da su morfološke promene udružene sa gubitkom neurona i verovatno demijelinizacijom i smanjenom direkcionalnošću aminergičkih vlakana koja prolaze kroz rafe. Kako je već pretpostavljeno na osnovu TCS nalaza, opisane strukturne promene rafe sistema mogu uzrokovati promene u akustičkoj impedanci što se zatim sledstveno manifestuje kao hipoehogeni signal na TCS.

Koncept oštećenja bazalnog limbičkog sistema u nekim formama depresije podržan je MRI nalazima u nekim drugim formama depresije. Dok se u unipolarnoj depresiji i depresiji u PB generalno ne nalaze značajnija supratentorijalna strukturna oštećenja upotrebom rutinskih MRI tehnika, u depresiji udruženoj sa multiplom sklerozom karakteristično se nalazi normalna ehogenost rafe koja je udružena sa supratentorijalnim strukturnim oštećenjima. Ove strukturne MRI lezije se, između ostalih, nalaze u projekcionim regionima bazalnog limbičkog sistema tj. temporalnim, frontalnim i parijetalnim regionima, ali nisu utvrđene značajne razlike u T2 relaksacionim vremenima i relativnim intenzitetima signala u nivou rafe ni kod depresivnih ni kod nedeprisivnih pacijenata sa multiplom sklerozom. (74)

1. 7. NEUROIMIDŽING STUDIJE KOD DEPRESIJI U PB

Tokom poslednjih decenija, nekoliko PET studija je ispitivalo neuronalni supstrat depresije u PB: Većina ovih studija je pokazala postojanje hipometabolizma i abnormalnosti nivoa kateholamina u prefrontalnim regionima, prednjem cingulatnom korteksu i delovima bazalnih ganglija i limbičkog sistema. Hipometabolizam u kaudatusu i orbitofrontalnom korteksu je bio izraženiji kod depresivnih u poređenju sa nedeprisivnim pacijentima sa PB i zdravim kontrolama. Nivo metaboličkih promena u orbitofrontalnom korteksu je u obnutoj proporciji sa težinom depresije. (37, 75) Remy i saradnici (76) su našli bilateralni pad krvnog protoka u prednjim medijalnim delovima prefrontalnog korteksa (Brodmanova area 9) i prednjim cingulatnim regionima (Brodmanova area 32) kod depresivnih pacijenata sa PB u poređenju sa zdravim ispitanicima.

PET studije neurotransmitterske aktivnosti kod depresivnih pacijenata sa PB ukazale su na gubitak dopaminergičke i noradrenergičke inervacije u limbičkom sistemu. Dokazano je smanjeno vezivanje dopamina i noradrenalina za odgovarajuće transportere u locus coeruleusu, kaudatusu, prednjim cingulatnim regionima, talamusu, amigdalama i ventralnom strijatumu. PET

studije su pokazale takođe sniženu aktivnost dopaminskih D3 receptora u limbičkom sistemu i globus palidusu kod depresivnih pacijenata sa PB kojima još uvek nije uvedena antidepresivna i antiparkinsona terapija. (37, 75, 76)

Studije koje su ispitivale aktivnost dopaminskog transportera (DAT) kod depresivnih pacijenata sa PB su pokazale vrlo različite rezultate. Depresija u PB je bila udružena sa izraženijim gubitkom aktivnosti DAT u strijatumu verovatno kao posledica dopaminergičke degenracije. Nasuprot tome, jedna druga studija je pokazala povećanu aktivnost DAT kod depresivnih pacijenata sa PB posebno u levom kaudatusu i desnom putamenu u poređenju sa nedeprisivnim pacijentima. (37, 75)

Nalazi ovih studija sugerišu da tipična strijatna dopaminergička disfunkcija može biti vrlo heterogena i odgovorna za samo neke simptome depresije u PB, a da su ostali simptomi depresije zajednički sa drugim bihevioralnim i motornim simptomima.

Nekoliko studija je koristilo strukturne i funkcionalne MRI tehnike za ispitivanje depresije u PB. Ova metoda omogućava detekciju mikrostrukturnih lezija moždane bele mase koja je naizgled normalna na konvencionalnim T1 i T2 MRI sekvencijama. (71) Samenjena vrednost FA u prefrontalnom regionu (72) i prednjem cingulatnom regionu (77) utvrđena je kod pacijenata sa de novo depresijom. Matsui i saradnici utvrdili su smanjenje vrednosti FA u prednjim cingulatnim regionima obostrano i kod depresivnih pacijenata sa PB. (78) Ovi nalazi su veoma slični prethodnim DTI nalazima kod de novo depresije bez PB. (77)

DTI studija publikovana od strane Matsui-a i saradnika (78) je pokazala, da kod pacijenata sa unipolarnom depresijom i depresijom u PB, postoje strukturne promene u skoro identičnim regionima mozga, a oni predstavljaju mesta u kojima se završavaju neurotransmiterske projekcije puteva rafe koji mogu biti dopaminergički, serotonergički i noradrenergički. Dokazano je brojnim studijama da su ovi neurotransmiteri odgovorni za nastanak simptoma depresije. Na žalost, Matsui i saradnici u svojoj studiji nisu ciljano ispitivali moguće promene MD i FA u predelu rafe moždanog stabla u unipolarnoj depresiji i depresiji udruženoj sa PB.

Jedina DTI studija koja se bavila istraživanjem mogućih strukturnih promena rafe u depresiji je već pomenuta studija Steele-a i saradnika (58) koja nije potvrdila strukturne promene rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom. U studiju nisu uključeni depresivni pacijenti sa PB.

Na osnovu dostupne literature, do sada nisu objavljene studije koje su ispitivale potencijalne strukturne promene rafe moždanog stabla kod pacijenata sa PB i konkomitantnom depresijom.

Feldmann i saradnici (79) su sprovedli morfometrijsku studiju kod depresivnih i nedeprisivnih pacijenata sa PB i pokazali postojanje smanjene gustine sive moždane mase u levom orbitofrontalnom korteksu, obostrano u girus rectusus i desnom temporalnom režnju kod depresivnih pacijenata. Nađena je takođe negativna korelacija između težine depresije i gustine sive moždane mase u orbitofrontalnim regionima, desnom medijalnom temporalnom režnju, desnom parahipkampalnom girusu, prednjem cingulatnom regionu i cerebelumu. Ovi nalazi potvrđuju gore navedene nalaze PET studija koje su opisale abnormalnosti u orbitofrontalnim i cingulatnim regionima kod depresivnih pacijenata sa PB.

Upotrebom funkcionalnih MRI tehnika, Cardoso je sa saradnicima našao smanjenu aktivaciju u medijalnom prefrontalnom korteksu i levom mediodorzalnom talamusu kod depresivnih pacijenata sa PB upotrebom zadatka prepoznavanja ekspresije lica. (25)

U istoj studiji, morfometrija bazirana na vokselima je pokazala obostrano povećanje volumena mediodorzalnih talamičkih jedara kod depresivnih pacijenata sa PB. (25)

Mediodorzalni thalamus je region bogat dopaminom koji prima projekcije iz amigdala, olfaktornog sistema, bazalnih ganglija i hipotalamusa, a šalje eferentna vlakna prema prefrontalnom asocijativnom korteksu. Major depresija je udružena takođe i sa smanjenjem volumena nekih subkortikalnih regiona posebno kaudatusa, putamena i hipokampusu. (80)

Druga studija koja je koristila morfometriju baziranu na vokselima je utvrdila postojanje značajne redukcije gustine bele moždane mase u desnom prednjem cingulatnom i donjem orbitofrontalnom regionu kod pacijenata sa PB i udruženom depresijom. (24) Težina depresije je značajno korelirala sa gubitkom bele mase u orbitofrontalnim regionima. Volumen sive mase se nije razlikovao kod depresivnih i nedeprisivnih pacijenata sa PB. Nalazi ove studije su pokazali da u osnovi depresije u PB leže abnormalnosti bele moždane mase odnosno prekid fronto-subkortikalnih krugova. Nalazi studije Kostića i saradnika (24) su u suprotnosti sa nalazima studija Feldmann-a (79) i Cardoso-a (25) koje su pokazale postojanje specifičnih promena sive mase u depresiji udruženoj sa PB. Razlog ove diskrepance nije jasan ali jedno od objašnjenja je različita metodologija odnosno razlike u skalama koje su korišćene za dijagnozu depresije u PB kao i različitim morfometrijskim MRI tehnikama koje su primenjene.

Neuroimidžing studije su svakako dale dokaze da su apatija i depresija u PB udružene sa morfološkim i/ili funkcionalnim promenama u subkortikalno-prefrontalnim krugovima i da uočeni deficiti nisu isključivo posledica disfunkcije na nivou bazalnih ganglija.

1. 8. DIFUZIONA MAGNETNA REZONANCA

DTI (engl. diffusion tensor imaging-DTI) je savremena MRI metoda koja omogućava procenu neuronalnih promena kod pacijenata sa različitim neurološkim oboljenjima, praćenjem promena u dva parametra: FA i/ili MD. (71, 81)

Ova metoda koja je u svakodnevnu kliničku praksu uvedena početkom devedesetih godina prošlog veka, omogućava detekciju mikrostrukturnih lezija moždane bele mase koja je naizgled normalna na konvencionalnim T1 i T2 MRI sekvencijama. (71, 82)

1. 8. 1. Difuzione tehnike magnetne rezonance

Difuzija je mikroskopsko, nasumično kretanje molekula u tečnostima. U mozgu, na proces difuzije utiču mikrostrukturne komponente tkiva, uključujući organele i ćelijske membrane. (81, 82) Iz procesa difuzije izvedene su dve veoma bitne MR sekvence: diffusion weighted (DW), kojom se dobijaju informacije o samom procesu difuzije u vodi i različitim tkivima i difuziona tenzor sekvenca (DTI), koja daje podatke o traktografiji tj. pravcu prostiranja nervnih puteva, što se ne može detektovati standardnim MRI tehnikama.

Još je 1827.g R. Brown ukazao na fenomen nasumičnog kretanja čestica, danas poznatog kao "Braunovo kretanje". Njegovo otkriće je kasnije poslužilo kao osnov za teoriju da je kinetička energija, koja nastaje iz nasumičnog kretanja molekula, direktno proporcionalna veličini čestica, da vektor kretanja čestica nije konstantan i da ne usmerava njihovo kretanje u određenim pravcima (Einstein-Sutherland jednačina). Iz ove jednačine izvedena je Boltzman-ova konstanta koja je poslužila kao osnov merenja procesa difuzije. Le Bihan i saradnici (81) su razvili novu MRI tehniku zasnovanu na Braunovom kretanju čestica u molekulima vode i drugim tkivima i pokazali da postoje jasne razlike koje su za rezultat imale jasan difuzioni koeficijent ("apparent diffusion coefficient – ADC). ADC predstavlja meru ukupne difuzivnosti kretanja u određenim pravcima i njegova vrednost u biološkim tkivima je niža od ADC koeficijenta u molekulima vode.

Prvu kliničku primenu ADC je imala u diferencijaciji starosti ishemijskih lezija. DW sa ADC mapom je najsenzitivniji metod uz pomoć koga se diferencira ne samo nova od stare ishemijske

lezije, već se ukazuje i na razvoj nove ishemije koja konvencionalnim MRI tehnikama nije moguća. To je uslovilo dalju primenu ove sekvence u različitim neurološkim stanjima. (81, 83) Smatra se da različiti patološki procesi znatno modifikuju ADC vrednosti, menjanjem integriteta tkiva, što za rezultat ima dominantno sniženje ADC vrednosti. (84) Merenja difuzivnosti mogu pružiti informacije koje se odnose na veličinu, oblik, celovitost i sastav različitih tkiva. (85) Merenjem difuzivnosti dobijaju se i dva veoma bitna parametra: prosečna "mean" difuzivnost (mean diffusivity - MD), koja je mera srednjeg kretanja molekula nezavisno od sastava tkiva i frakcionalna anizotropija (fractional anisotropy - FA) koja predstavlja difuzivnost u prostoru, bez obzira na smer kretanja (84). To je uslovilo i razvoj nove MRI tehnike bazirane na difuziji-DTI. Osnovna razlika između DW i DTI leži u činjenici da se molekuli u DW kreću u pravcu 3 osnovna gradijenta, dok se u DTI kreću u najmanje 6 pravaca. To proizilazi iz strukturnog sastava i temperature različitih tkiva. Izotropna difuzija se dešava u nekoherentnim strukturama kao što su moždane komore i moždane sive mase odraslih, što uslovljava podjednaku restrikciju difuzije u svim pravcima, dok je anizotropna difuzija karakteristična u regionima prostiranja nervnih puteva bele mase, gde molekuli pokazuju difuzivnost u određenim pravcima. (86)

1. 8. 2. Difuzioni tenzor (Diffusion Tensor Imaging-DTI)

DTI ima karakteristike koje omogućavaju in vivo merenje koherencije i pravca pružanja neuronalnih vlakana i traktova. (87) DTI detektuje difuzione karakteristike vode aplikacijom jakih magnetnih gradijenata u najmanje šest nekolinearnih pravaca. Jaki bipolarni difuzioni gradijenti se aplikuju sekvencijalno duž različitih pravaca tipično za vreme tzv. spin echo sekvence što dovodi do promene brzine i pravca kretanja protona. (82, 83) Upotrebom ove tehnike, moguće je merenje mikrostrukture regiona koji okružuju molekule vode. (88) Najčešće se za procenu mikrostrukturnih promena i direkcionalnosti koriste dva parametra: MD i FA. MD je srednja mera difuzije u odredjenim pravcima. FA je mera frakcije difuzionih tenzora koji odgovaraju anizotropnoj difuziji. (83, 89) Ukoliko su difuzioni tenzori jednaki u svim pravcima onda je vrednost FA 0, a ukoliko veličina tenzora zavisna samo od jednog pravca onda je vrednost FA jednaka 1. Još jedan parametar, ADC, daje meru aktuelne difuzije vode unutar različitih tkivnih odeljaka. Tako je vrednost ADC niža u sivok moždanoj masi nego u likvoru zbog prisustva proteina i drugih makromeolekula u sivoj masi. (86, 88) U sivoj masi mozga, promena pravca

gradijenta ne utiče značajnije na signal zbog toga što je difuzija izotropna (podjednaka u svim pravcima). Sa druge strane, difuzija u beloj moždanoj je anizotropna, a stepen anizotropije je naizraženiji u pravcu pružanja traktova i puteva bele mase. (82, 83) Anizotropna difuzija je efekat mikrostrukturnih karakteristika vokseli te je smanjena anizotropija uobičajena karakteristika neuronalnih abnormalnosti. Udruženost anizotropije i tkivne mikrostrukture je verovatno multifaktorijelna. Postoje dokazi da se integritet mijelinskog omotača i aksonske membrane reflektuje restrikcijom difuzije ortogonalno na nervno vlakno, dok integritet intraaksonskih struktura (na pr. mikrotubula) korelira sa difuzijom paralelno sa nervnim vlaknima. (83, 88-90) Međutim, anizotropija može biti snižena i usled nespecifičnih abnormalnosti kao što je recimo vazogeni edem. DTI model je razvijen da bi omogućio karakterizaciju difuzije u anizotropnim vokselima u kojima ne može biti iskazan samo jednom vrednošću zbog svoje zavisnosti od direkcionalnosti. Da bi se konstruisala ADC mapa neophodno je koristiti najmanje dve tzv. b vrednosti, koje kontrolišu stepen atenuacije MRI signala. Obično se u kliničkoj praksi koristi DW sekvenca sa b vrednošću koja se kreće između 700 i 1200 sec/mm² uz obaveznu i b₀ sekvencu. (91)

Anizotropija bele moždane mase se normalno smanjuje u starosti ali i u brojnim neuropsihijatrijskim bolestima, odnosno neuropatološkim stanjima. Mikrostrukturna oštećenja bele moždane mase koja se detektuju primenom DTI odražavaju oštećenje mijelina, strukture mikrotubula i denziteta aksona. (82, 83) Difuziona anizotropija u beloj masi potiče od njene specifične organizacije u vidu traktova sastavljenih od paralelnih mijelinizovanih aksonalnih vlakana. Difuzija u pravcu pružanja vlakana je brža od one u perpendikularnom pravcu, što omogućava precizno mapiranje orijentacije u prostoru traktova bele mase. (81-84)

Postoje brojne metode za statističku analizu dobijenih DW, ADC i FA mapa i one se još uvek usavršavaju i razvijaju. Trenutno postoje tri validizovane i standardizovane metode za analizu i poređenje DTI podataka: histogram, ROI i analiza bazirana na vokselima. (83, 84, 88)

Histogram analiza ne zahteva bilo kakvo predviđanje u pogledu anatomije ili profila patoloških promena, što je čini pogodnom za diseminovane bolesti mozga kao što je multipla skleroza ili bolest malih krvnih sudova mozga. Tada se posmatra mozak u celini, te je nedostatak ove metode u tome što se ne mogu diferencirati promene sive i bele mase. ROI analiza se koristi za testiranje hipoteza koje uzimaju u obzir specifične regione mozga u kojima se očekuju patološke promene.

Sugeriše se da se za DTI analizu determinišu ROI na sirovim strukturalnim ili bazičnim sekvencama (b0 prikazima), a onda prenesu na korespondentne ADC ili FA mape. Ovaj metod daje mogućnost da se izbegne problem korišćenja zavisne varijable kao što su na pr. MD ili FA da bi se definisala nezavisna varijabla tj. anatomski region od interesa. (88, 93-95)

1. 8. 3. DTI traktografija

Za detekciju traktova bele moždane mase, kao i eventualnih mikrostrukturnih promena u njima, koristimo metodu DTI traktografije (DTT). Uvođenjem ove metode, omogućeno je po prvi put, da se neinvazivno in vivo objektivno proceni integritet i organizacija vlakana i puteva bele mase mozga, kvantifikovanjem pomeranja molekula vode unutar moždanog tkiva.

Metoda je bazirana na usmerenom kretanju molekula vode što omogućava stvaranje neinvazivnog trodimenzionalnog prikaza traktova bele moždane mase. Traktovi se identifikuju tako što proces praćenja započinje na specifičnoj lokaciji (tzv. "izvor") procenom pravca propagacije i laganim pomeranjem u kratkim distancama u pravcu procenjene propagacije trakta (tzv. integracija trakta) sve dok se ne dostigne mesto terminacije trakta. (83, 92, 93) Traktovi se mogu ograničiti upotrebom jednog ili više regiona od interesa (ROI). (94, 95) Traktografija se koristi za pravljenje anatomski verodostojnih rekonstrukcija glavnih projekcionih puteva bele mase (na pr. kortikospinalnog puta ili korone radijate), komisuralnih puteva (na pr. corpus callosum, prednja komisura), i asocijativnih puteva (na pr. fasciculus arcuatus, fasciculus uncinatus itd.). (94, 95) Glavna primena DTT je u 3D vizuelizaciji (mapiranju) puteva bele moždane mase (posebno u korelaciji sa patološkim procesima u mozgu) kao i u segmentaciji specifičnih moždanih regiona. (96) (Figura 5)

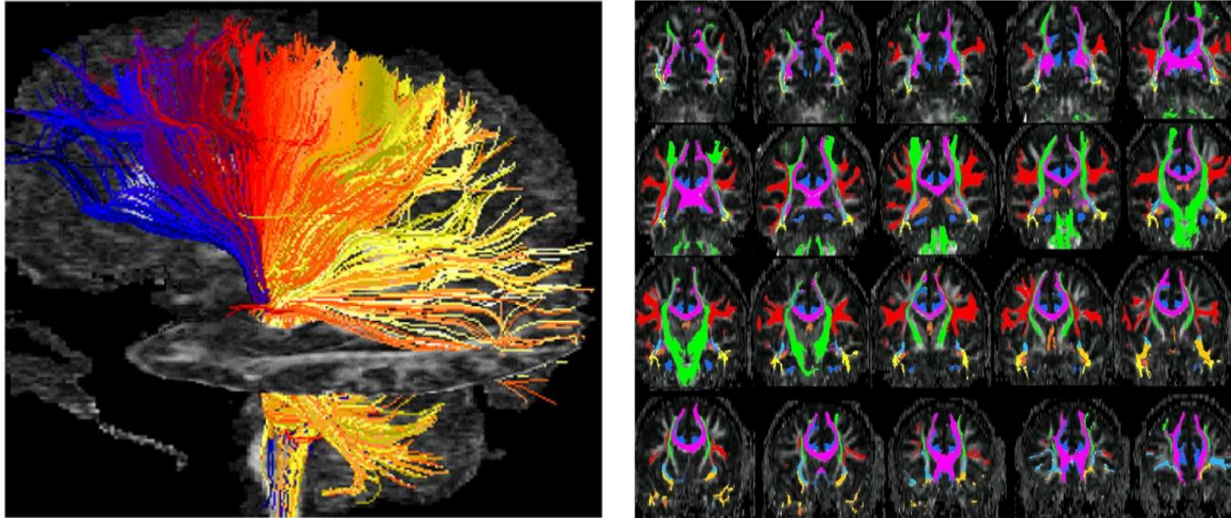


Figura 5. Primena DTT: (levo) Traktogram korone radijate zdrave osobe, boja je upotrebljena da istakne terminaciju trakta u korteksu; (desno) segmentacija (parcelisanje) glavnih puteva bele mase kod zdrave osobe upotrebom DTI traktografije. Prikazani su sledeći traktovi: superior longitudinal fasciculus (crveno); corpus callosum (ljubičasto); inferior occipital fasciculus (svetlo plavo); inferior longitudinal fasciculus (žuto); fasciculus uncinatus (narandžasto); fornix/stria terminalis (tamno narandžasto); corona radiata (zeleno). (96)

DTT dozvoljava merenje difuzivnosti bez obzira na položaj vlakana i traktova u prostoru. Zato ova metoda omogućava ne samo precizno merenje MD i FA, već i 3D prikaz puteva bele mase mozga na kolor-kodiranim shemama koje omogućavaju vizuelizaciju ovih 3D informacija u dve ravni. (95) Osnovna kolor-kodirana shema pripisuje određenu boju za svaku moguću orijentaciju vlakana: vlakna koja se pružaju sa leva na desno se vizualizuju kao crvena, ona koja se imaju orijentaciju aneriorno-posteriorno su zelena, a ona koja imaju pravac pružanja odozdo-naviše (kaudalno-kranijalno) se prikazuju kao plava. (95)

Razvijeno je nekoliko difuzionih modela za procenu strukture i orijentacije traktova bele mase. Multiparametrijske metode (na pr. Multitenzor model) su model zavisni pristupi u kojima difuzioni podaci u odgovarajućem modelu ukazuju i na diskretne promene u dva ili više traktova. Neparometrijske, model nezavine metode, su razvijene radi preciznije karakterizacije kretanja molekula vode. Ove metode omogućavaju procenu broja i orijentacije vlakana i traktova. Treća grupa metoda uključuje prednosti oba prethodna pristupa što daje veću angularnu rezoluciju, odnosno mogućnost preciznijih merenja na mestima ukrštanja vlakana i puteva bele moždane mase. (95, 96)

1. 8. 4. Interpretacija DTI nalaza

Difuzija vode u tkivima je visoko zavisna od promena u mikroarhitekturi ćelijskih membrana. Interpretacija DTI promena je kompleksna i mora se tumačiti vrlo oprezno. Jedan od glavnih parametara je difuziona anizotropija izražena kao frakcija (FA), međutim ovaj parameter sam za sebe daje podatke samo o direkcionalnosti vlakana. (Figura 6) Merenje difuzivnosti (MD) može biti od pomoći u boljem razumevanju strukturnih promena mozga jer daje podatke o broju, debljini i mijelinaciji nervnih vlakana. (96) Kombinacija povišenih vrednosti MD i sniženih vrednosti FA daje najbolji uvid u mikrostrukturne promene moždanog parenhima jer govori u prilog smanjenja broja i veličine nervnih vlakana, kao i demijelinacije. (Figura 6)

Interpretacija DTI nalaza se dalje komplikuje visokom senzitivnošću DTI na koju utiču brojni faktori: artefakti od pomeranja pacijenta ili tzv. "noise" artefakti koji mogu biti termalni i fiziološki, loša koregistracija, neadekvatan izbor i pozicioniranje vokseli ili ROI posebno na mestima ukrštanja vlakana i puteva što može dati lažno pozitivne rezultate usled signifikantnih promena anizotropije, a bez bilo kakvih promena u strukturi bele mase. (96)

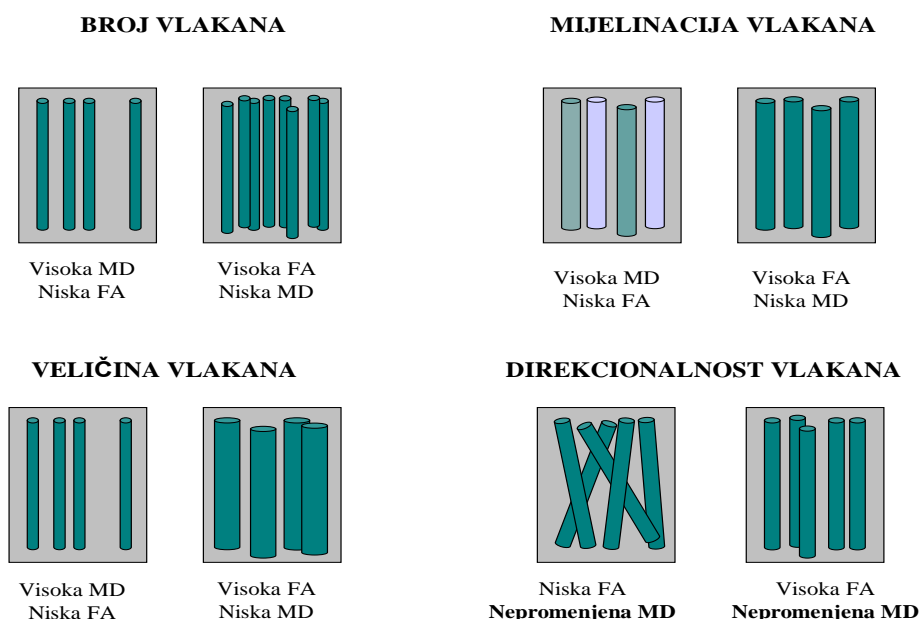


Figura 6. Interpretacija DTI nalaza. MD i FA omogućavaju procenu broja, veličine i mijelinacije vlakana, dok samo FA daje informacije o direkcionalnosti. Patološki su nalazi povišenih vrednosti MD i/ili sniženih vrednosti FA. (81-84)

1. 8. 5. DTI u depresiji i PB

DTI studije koje su ispitivale mikrostrukturne promene mozga kod pacijenata sa depresijom su retke i uglavnom su uključivale starije pacijente (starije od 60 godina). Pokazano je ovim studijama da stariji pacijenti sa major depresijom imaju snižene vrednosti FA u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (97), prednjem cingulatnom korteksu (97) i difuzno u frontalnim regionima (72, 98, 99), kao i u temporalnim regionima. (98)

Snižene vrednosti FA u regionima lateralno od prednjeg cingulatnog korteksa su bile udružene sa nižim stepenom remisije u gerijatrijskoj depresiji. (77) Interesantno je da su nakon elektrokonvulzivne terapije stariji depresivni pacijenti imali porast vrednosti FA u frontalnim regionima što je bilo udruženo sa njihovim kliničkim poboljšanjem, dok nije bilo promena FA u temporalnim regionima nakon elektrokonvulzivne terapije. (100)

Studija sa mlađim odraslim osobama sa major depresijom bez aktuelne terapije utvrdila je snižene vrednosti FA u desnom srednjem frontanom režnju i angularnom girusu desnog parijetalnog lobusa. (101) Jedna druga studija je imala za cilj ispitivanje potencijalnih razlika u mikrostrukтури MRI detektovanih hiperintenznih lezija bele mase između zdravih osoba i starijih pacijenata sa major depresijom primenom DTI. (101) Nađene su više vrednosti MD i niže vrednosti FA u hiperintenznim lezijama bele mase mozga u obe grupe što očekivano odgovara strukturnim promenama mozga, međutim nisu postojale nikakve razlike u obrascu nađenih DTI promena između zdravih kontrola i depresivnih pacijenata.

Konačno, kako je ranije navedeno, Steele i saradnici u svojoj studiji (58) nisu našli razlike u vrednostima FA u predelu rafe tj. moždanog stabla između pacijenata sa major depresijom i zdravih kontrola, međutim naknadna analiza je pokazala da postoje snižene vrednosti FA u desnom lateralnom temporalnom režnju i levom fasciculus uncinatusu depresivnih pacijenata.

Poslednjih godina DTI nalazi svoje mesto i u diferencijalnoj dijagnozi idiopatske PB i sekundarnih parinsonizama. Skorašnja DTI studija (103) je pokazala značajno povišene vrednosti ADC u putamenu kod pacijenata sa MSA u poređenju sa pacijentima sa PB i zdravim osobama.

U drugoj studiji u kojoj je merena debljina SN primenom tzv. „multishot DWI“ tehnike pokazano je da pacijenti sa sekundarnim parkinsonizmom imaju značajno tanju SN u odnosu na pacijente sa idiopatskom PB. (104)

1. 9. GLAVNE NEUROTRANSMITERSKE PROJEKCIJE U MOZGU

Monoaminergička jedra moždanog stabla sadrže: 1) dopaminergičke neurone u pars compacta SN i ventralnoj tegmentalnoj zoni, 2) noradrenergičke neurone u LC, i 3) serotonergičke neurone u jedrima rafe sistema (dorzalna, medijalna i kaudalna jedra). (68-70)

Serotoninski sistem ima ulogu u raspoloženju, emocijama, ciklusu spavanja, kontroli apetita i kontroli bola. Rafe sistem je glavni izvor serotonina u mozgu. Jedra rafe su smeštena u centralnom delu retikularne formacije moždanog stabla. (69) Serotoninske projekcije jedara rafe (dorzalno jedro rafe, centralno superiorno jedro, pontino jedro rafe, nucleus magnus, raphe pallidus nucleus pallidus i nucleus obscurus rafe) se pružaju naviše (ascendentne projekcije) do neokorteksa, i naniže (descendentne projekcije) do dorzalnih rogova kičmene moždine. (105)

Ascendentne projekcije iz dorzalnih jedara rafe se pružaju do frontalnog režnja, amigdala, hipotalamusa i bazalnih ganglija, a iz medijalnih jedara ascendentne projekcije dolaze do cingulatnog girusa, septuma i hipokampusu. (68, 105) Descendentni putevi polaze iz kaudalnih jedara rafe i završavaju se u zadnjim rogovima kičmene moždine, a imaju glavnu ulogu u modulaciji bola. (105) (Fugura 7, Tabela 3)

Noradrenergički sistem igra ulogu u budnosti, pažnji, kontroli cirkadijalnih ritmova, energiji i motivaciji.

Glavni izvor noradrenalina u mozgu je LC koji ima vrlo široke ascendentne projekcije ka skoro svim kortikalnim regionima prednjeg mozga, limbičkom sistemu i hipotalamusu, kao i descendentne projekcije ka kičmenoj moždini i cerebelumu (70) Ascendentne projekcije se pružaju kroz centralni tegmentalni trakt i “medial forebrain bundle“ do talamusa, hipotalamusa, limbičkih struktura prednjeg mozga (cingulatnog i parahipokampalnog girusa, hipokampusu i amigdaloidnog kompleksa) kao i do skoro svih delova kore velikog mozga. Descendentna vlakna

iz kaudalnog dela LC (tzv. locus subceruleus) završavaju se u malom mozgu i kičmenoj moždini i imaju ulogu u respiratornoj, kardiovaskularnoj i gastrointestinalnoj kontroli. (106)

Drugi izvor noradrenalina u mozgu je lateralna tegmentalna zona odakle polaze ascendentne projekcije koje se završavaju u hipotalamusu. (106, 107) (Fugura 7, Tabela 3)

Dopaminergički sistem ima važnu ulogu u motivaciji, želji, adikciji, zadovoljstvu, učenju i motornoj kontroli. Centralnu komponentu dopaminergičkog sistema čine ventralna tegmentalna zona i pars compacta SN. (108)

Dopaminergičke projekcije iz pars compacta SN se završavaju u bazalnim ganglijama (kaudatus i putamen), formirajući nigrostrijatni put. Iz pars reticularis SN polaze uglavnom GABA-ergičke projekcije koje se završavaju u talamusu i pedunkulopontinom jedru. (108)

Ascendentne dopaminergičke projekcije iz ventralne tegmentalne zone formiraju mezolimbički sistem koji se završava u limbičkim strukturama, prvenstveno u amigdalama, i mezokortikalni trakt koji šalje ascendentne projekcije ka prefrontalnom i temporalnom korteksu. (107, 108)

Dva manje važna dopaminergička puta su tuberoinfundibularni trakt koji polazi iz ćelija nukleus arkuatusa i završava se u eminencija mediana, i descendentni put koji polazi iz dopaminergičkih neurona posteriornog hipotalamusa, a završava svoje projekcije u kičmenoj moždini. (108) (Fugura 7, Tabela 3)

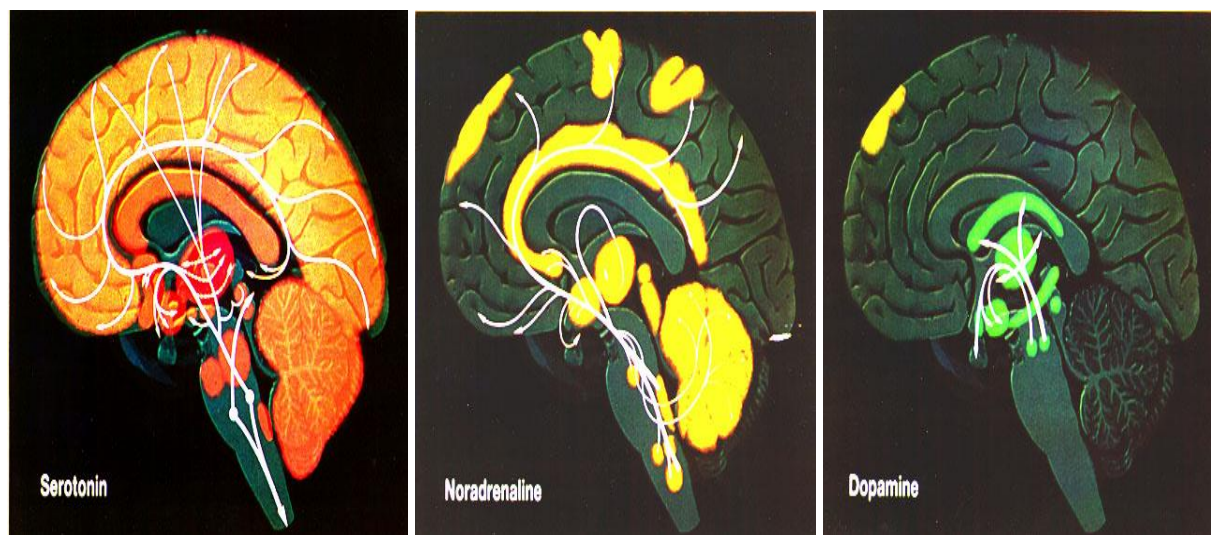


Figura 7. Shematski prikaz glavnih neurotransmiterskih projekcija u mozgu, serotonergičkih (slika levo), noradrenergičkih (slika u sredini) i doaminergičkih (slika desno) (105)

Tabela 3. Glavne neurotransmitterske projekcije u mozgu

Neurotransmitter	Glavni izvori	Glavne projekcione zone
Serotonin	dorzalna i medijalna jedra rafe	korteks, strijatum, cerebellum, hipokampus
Noradrenalin	locus coeruleus	korteks, amigdala, hipokampus, SN, talamus, gornji kolikulus
Dopamin	SN, ventralna tegmentalna area	strijatum frontalni korteks

1. 9. 1. Neurotransmitterski profil depresije u PB

Postmortem studije su pokazale da neuropatološki proces u PB široko zahvata strukture izvan strijatuma i nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema te da važnu ulogu u pojavi motornih i nemotornih simptoma PB imaju i noradrenergički i serotonergički neuronski i neurotransmitterski sistemi. (5, 109-112)

Pored toga, in vivo PET studije su pokazale postojanje povezanosti između ekstrastrijatalne serotonergičke disfunkcije i pojave nemotornih simptoma u PB. (113)

Serotonergička inervacija u PB

Gubitak ekstrastrijatne serotonergičke inervacije najverovatnije je posledica degeneracije projekcija rafe što je konzistentno sa ranijim nalazima Lewijevih tela i gubitka neurona u jedrima rafe u ranim stadijumima PB (5)

Prema Braak-ovim neuropatološkim stadijumima PB, vrlo rane neurodegenerativne promene se javljaju u kaudalnim jedrima rafe (rafe magnus, stadijum 2 po Braak-u), a kasnije se neuropatološki proces širi kaudalno ka rostralnim jedrima rafe (dorzalna i medijalna jedra rafe, Braak-ov stadijum 3) odakle se glavne projekcije pružaju ka talamusu, limbičkim i kortikalnim regionima. (5) Smatra se da je disfunkcija serotonergičkog sistema faktor rizika za razvoj depresije. Serotonergička inervacija prednjeg mozga uglavnom potiče od medijalnih i dorzalnih jedara rafe sistema. Ascendentni serotonergički sistem inerviše sve strukture bazalnih ganglija čija

malfunkcija zbog gubitka dopamina u nigrostrijatnom putu prouzrokuje motorne simptome PB. (114) Bazalne ganglije nemaju ulogu samo u motornoj kontroli već i u asocijativnim i limbičkim funkcijama. Ova povezanost je vidljiva na neuroanatomskim i funkcionalnim nivoima i uočena je klinički u skorašnjim studijama sa dubokom moždanom stimulacijom subtalamičkog jedra.

Ove studije su pokazale da visoko frekventna električna stimulacija bilateralno implantiranih elektroda u subtalamičkim jedrima popravlja motorne simptome u odmaklim stadijumima PB, ali često prouzrokuje neželjene bihevioralne efekte, uključujući i pojavu depresije. (115)

Postoje brojni dokazi koji ukazuju na disfunkciju serotonergičkog sistema u depresiji udruženoj sa PB. Mayeux i saradnici su našli značajno niži nivo 5-hidroksiindolsirćetne kiseline (5-HIAA), metabolita serotonina, u likvoru depresivnih pacijenata sa PB u poređenju sa onima koji nisu imali udruženu depresiju. Interesantno je da isti autori nisu našli razlike u nivou metabolita dopamina, homovanilične kiseline, između nedeprisivnih i depresivnih pacijenata sa PB. (116)

U skorašnjoj postmortem studiji dokazani su sniženi nivoi serotonina i 5-HIAA u strijatumu pri čemu je izraženiji gubitak nađen u kaudatnom nukleusu nego putamenu, a poznato je da kaudatni nukleus ima važnu ulogu u nemotornom ponašanju. (117)

Izraženi gubitak neurona je postmortem nađen u dorzalnim rostralnim jedrima rafe pacijenata sa PB i ovaj gubitak je bio značajno izraženiji kod depresivnih pacijenata. (118)

Svi navedeni nalazi ukazuju na postojanje neuropatoloških promena serotonergičkog sistema u PB uključujući postojanje Lewijevih tela i gubitka neurona rafe kompleksa kao i postojanje morfoloških promena serotonergičkih vlakana i projekcija.

Noradrenergička i dopaminergička inervacija u PB

Pored promena u dopaminskom sistemu, nekoliko ranijih postmortem studija u PB su pokazale postojanje Lewijevih tela i neuronalne degeneracije u noradrenergičkom LC. (118)

Takođe je nađen značajno niži nivo dopamina i noradrenalina u prednjem mozgu pacijenata sa PB. (116, 118) Kako je navedeno ranije, nivoi homovanilične kiseline, metabolita dopamina, kod pacijenata sa PB nisu korelirali sa depresijom. (116)

PET studija koja je koristila [11C]RTI-32, ligand dopaminskog i noradrenalinskog transportera, pokazala je značajan gubitak u limbičkim strukturama, uključujući LC, ventralni strijatum i amigdala kod pacijenata sa PB, što je bilo udruženo sa pojavom depresije. (76)

Skorašnja randomizovana slepo-kontrolisana studija je pokazala da triciklični antidepresiv desipramin i SSRI-citalopram imaju komparabilne efekte u lečenju depresije u PB. (119) Efikasnost tricikličnih antidepresiva sugerise multi-monoaminske mehanizme u depresiji u PB.

Dokaz da disfunkcija dopaminergičkog sistema može imati ulogu u depresiji u PB, jeste činjenica da se raspoloženje popravlja nakon započinjanja terapije levo-dopom (120)

Takođe, nekoliko studija ističe da pramipeksol, dopaminski D3 agonist ima i antiparkinsonse, ali i značajne antidepresivne efekte. (121)

Precizni mehanizmi uticaja gubitka dopamina na serotonergički sistem nisu jasni. Postoje dokazi da serotoninski sistem može imati inhibitornu i/ili ekscitatornu ulogu na dopaminergičku neurotransmisiju u zavisnosti od tipova serotoninskih receptora, zahvaćenih moždanih regiona i nivoa dopaminskog tonusa. (122)

Sve komponentne bazalnih ganglija su inervisane serotoninskim neuronima iz dorzalnih jedara rafe. Značaj serotonina u bazalnim ganglijama je potenciran skorašnjim dokazima da su serotoninski završeci u strijatumu sposobni da konvertuju levo-dopu u dopamin, što je jedan od osnovnih etiopatogenetskih mehanizama za nastanak dopa-indukovanih diskinezija. (123)

Ulogu u nastanku depresije u PB mogu imati i morfološko-funkcionalni poremećaji u eferentnim putevima bazalnih ganglija koji povezuju ventralni palidum, nukleus accumbens i SN sa dorzalnim i medijalnim jedrima rafe.

Promene u strukturi i funkciji ovih mreža nastaju usled primarne dopaminergičke disfunkcije bazalnih ganglija koja sukcesivno dovodi do poremećaja serotonergičke transmisije usled disfunkcije aferentnih vlakana dorzalnih jedara rafe sistema, čije su glavne projekcije u bazalnim ganglijama. (124)

1. 9. 2. Projekcije rafe

Serotonergički neuroni rafe imaju topografsku organizaciju duž rostrokaudalne osovine, tako da neuroni lokalizovani rostralnije šalju eferentne projekcije ka rostralnijim delovima mozga, a neuroni lokalizovani kaudalno imaju izraženije eferentne projekcije ka kaudalnim moždanim regionima. Eferentne projekcije rafe se dele na ascedentne i descendentne. Postoje tri osnovna ascedentna puta: dorzalni, medijalni i ventralni. Najvažnije ascedentne projekcije rafe čine dorzalni i ventralni putevi koji dolaze do različitih delova prednjeg mozga. Postoje i četiri glavne

descendentne projekcije rafe: bulbospinalni put, cerebelarni put, propriobulbarni put i jedan put koji šalje projekcije u LC, dorzalna tegmentalna jedra i pontino jedro rafe. (105-108)

Dorzalni ascedentni putevi polaze iz medijalnog i rostralnog dela rafe i najvećim delom inervišu strijatum i globus pallidus. 80-90% serotonergičkih neurona rafe šalje projekcije ka kaudatusu i putamenu, a samo 10-20% projekcija u ovom regionu čine ne-serotonergičke projekcije. Drugo važno mesto na kome se završavaju dorzalni ascedentni putevi je nc. accumbens.

Medijalni ascedentni putevi se uglavnom završavaju u pars compacta SN, a polaze iz rostralnog segmenta rafe sistema. U manjoj meri, medijalna ascedentna vlakna se završavaju i u kaudatusu i putamenu. (125)

Preko ventralnog ascedentnog puta rafe inerviše mnoge zone u prednjem mozgu. Ovaj put se pruža bilateralno ventrolaterano, a zatim skreće rostralno i ulazi u „medial forebrain bundle“ šaljući široke ascedentne projekcije ka talamusu, hipotalamusu, hebnuli, septumu, amigdalama, olfaktornom bulbusu, hipokampusu, interpedunkularnim jedrima, genikulatnom telu, kao i različitim delovima korteksa. Najgušće ascedentne kortikalne projekcije rafe se završavaju u frontalnom korteksu (dorzalni frontalni korteks), a zatim u piriformnom i insularnom korteksu. Nešto manje guste projekcije se završavaju i u okcipitalnim, parijetalnim, entorinalnim, infralimbičkim i prednjim cingulatnim kortikalnim regionima. Više od 80% ovih projekcija su serotonergičke, a do 35% vlakana je kontralateralno odnosno ukršteno. (105, 106, 125)

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1. *Radna hipoteza*

U depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću postoje strukturne lezije jedara rafe moždanog stabla koje predstavljaju etiopatogenetsku osnovu razvoja depresije u Parkinsonovoj bolesti.

2.2. *Ciljevi istraživanja*

- 1) utvrđivanje stepena ehogenosti rafe sistema moždanog stabla primenom transkranijalne parenhimske sonografije kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću, sa i bez udružene depresije u poređenju sa zdravim ispitanicima;
- 2) utvrđivanje i poredjenje vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta i frakcionalne anizotropije rafe sistema moždanog stabla primenom difuzione magnetne rezonance kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću, sa i bez udružene depresije i kod zdravih osoba;
- 3) utvrđivanje povezanosti parametara difuzione magnetne rezonance (srednjeg difuzionog koeficijenta i frakcionalne anizotropije) i stepena ehogenosti rafe u cilju razjašnjavanja patomorfološke osnove smanjene ehogenosti rafe sistema moždanog stabla, detektovane primenom transkranijalne sonografije u nekim formama depresije u Parkinsonovoj bolesti;
- 4) ispitivanje profila neurotransiterskog oštećenja u depresiji udruženoj sa Parkinsonovom bolešću, primenom metode traktografije.

POTENCIJALNI NAUČNI DOPRINOS

Depresija je često komorbidno stanje u PB koje bitno određuje dalji tok bolesti i kvalitet života. Etiologija unipolarne depresije i depresije u PB nije u potpunosti razjašnjena. Studije sa transkranijalnom parenhimskom sonografijom su pokazale da kod depresivnih pacijenata sa PB postoji snižena ehogenost jedara rafe sistema. Dosadašnje studije nisu ispitivale patomorfološku podlogu hipoehogenosti rafe sistema kod depresivnih pacijenata sa PB. Takođe nije poznato, koje su neurotransmitterske projekcije (dopaminergičke, serotenergičke i noradrenergičke), pre svega projekcija rafe sistema, odgovorne za nastanak depresije u PB.

Naučni doprinos ove studije se ogleda u tome što je: **(1)** po prvi put primenom metode difuzione magnetske rezonance i difuzionog tenzora delimično rasvetljena patomorfološka osnova hipoehogenosti rafe sistema, koja se primenom transkranijalne parenhimske ultrasonografije detektuje i kod preko 90% pacijenata sa PB i udruženom depresijom. Takođe, **(2)** primenom metode traktografije, utvrđeno je koje neurotransmitterske projekcije rafe sistema su najviše oštećene kod depresivnih bolesnika sa PB, što može imati potencijalno važan terapijski značaj. Konačno, **(3)** doprinos ove studije se ogleda i u tome što će definisati značaj stepena hipoehogenosti rafe sistema kao potencijalnog markera razvoja i/ili težine depresije u PB.

4. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu studije slučajeva i kontrola ("case control study") u periodu od 2009-2011. godine na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Klinici za neurologiju Univerziteta u Tibingenu, Nemačka.

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Pre uključivanja u studiju pacijenti i zdravi ispitanici su pismeno obavešteni o detaljima studije i razlozima i načinu izvođenja difuzione magnetske rezonance i transkranijalnog parenhimskog ultrazvuka, a u studiju su uključeni tek nakon pismenog pristanka.

Sva primenjena ispitivanja su neinvazivna i koriste se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao deo standardnih dijagnostičkih procedura za postavljanje dijagnoze i kliničko praćenje pacijenata sa PB i depresijom.

4.1. Selekcija ispitanika i kriterijumi isključivanja

U studiju su uključene tri grupe ispitanika, dve eksperimentalne (grupa I i grupa II) i kontrolna grupa zdravih ispitanika (grupa III)

Grupa I (PB+ D+): u ovu grupu su uključena 33 pacijenata sa dijagnozom PB i udruženom depresijom bilo sa aktuelnom depresivnom epizodom ili/i pozitivnom anamnezom za raniju dokumentovanu dijagnozu depresije prema DSM-IV kriterijumima.

Svi pacijenti u ovoj grupi su imali dokumentovani depresivni sindrom koji ispunjava dijagnostičke kriterijume za major ili minor depresiju unutar poslednjih 6 meseci.

Grupa II (PB+ D-): ova grupa je uključila 32 pacijenta sa dijagnozom PB bez aktuelne depresije ili podatka o ranijem postojanju dijagnoze depresije.

Svi pacijenti u obe eksperimentalne grupe su bili na adekvatnoj i optimalnoj antiparkinsonskoj terapiji. Uključeni su pacijenti koji su lečeni ambulantno ili bolnički.

U obe eksperimentalne grupe I i II uključeni su pacijenti sa dijagnozom PB prema kriterijumima UK Parkinson's Disease Society Brain Bank za verovatnu PB (126), usklađenih po starosti, polu, nivou edukacije, dužini trajanja bolesti, starosti na početku bolesti, težini motornih simptoma bolesti mereno sa dve skale: Hoehn & Yahr skalom za gradiranje stadijuma PB (H&Y) (127) i motornim skorom na Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). (128)

U studiju su uključeni pacijenti koji ispunjavaju DSM-IV kriterijume za dijagnozu unipolarne depresije (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV). (129) Psihijatrijska procena je vršena od strane psihijatra primenom SCID intervjuja (Structured Clinical Interview for DSM-IV). (130) U slučaju postojanja aktuelne depresivne epizode, njena težina je procenjivana primenom Beck-ove skale za procenu depresije (Beck Depression Inventory) (BDI). (131)

Isključeni su pacijenti koji su ispunjavali istovremeno i DSM-IV kriterijume za bipolarni poremećaj, psihozu, generalizovani anksiozni ili opsesivno kompulzivni poremećaj.

Prema dobijenim skorovima na BDI skali, težina depresivne epizode je gradirana na sledeći način: 1) Stadijum 1 ukoliko je skor na BDI skali bio ≤ 10 ; Stadijum 2 označavao je blagu i srednje tešku depresiju prema BDI skor između 11 i 30; i Stadijum 3 predstavlja tešku i veoma tešku depresivnu epizodu u slučaju da je BDI skor bio preko 30.

Grupa III (PB- D-): u kontrolnu grupu su uključena 34 zdrava ispitanika bez neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, bilo aktuelno ili u ličnoj anamnezi, koji nemaju bliže rođake sa parkinsonizmom i psihijatrijskim bolestima i koji nemaju patološke promene na konvencionalnim MRI snimcima mozga. Zdravi ispitanici su usklađeni po polu, starosti i nivou edukacije sa pacijentima iz obe eksperimentalne grupe.

Pacijenti u obe eksperimentalne grupe i svi zdravi ispitanici u kontrolnoj grupi su bili desnoruki. Kod pacijenata u obe eksperimentalne grupe i kod zdravih kontrola sprovedena su kompletna neurološka, neuropsihološka (MMSE), psihijatrijska, TCS i DTI ispitivanja unutar najviše dva sukcesivna dana (TCS i DTI snimanja su obavljena istog dana) i to samo ukoliko su pacijenti sa PB bili u "ON" fazi.

Kriterijumi isključivanja

Iz studije su isključeni pacijenti ukoliko su ispunjavali bilo koji od dole navedenih kriterijuma za isključivanje/ne uključivanje:

- 1) postojanje psihotičnih manifestacija ili terapija neurolepticima
- 2) postojanje nekog drugog neurodegenerativnog oboljenja osim PB
- 3) netransparentni temporalni ultrazvučni koštani prozori
- 4) postojanje demencije na osnovu testa globalnog kognitivnog funkcionisanja Mini Mental State Examination (MMSE) (Mini Mental skor <24) (132)
- 5) postojanje CT i/ili MRI promena cerebralne bele mase (hiperintenziteti bele mase, leukoarajoza, multipla skleroza, teritorijalni moždani udar)
- 6) postojanje aktuelnog konkomitantnog oboljenja centralnog nervnog sistema
- 7) postojanje kontraindikacija za MRI snimanje
- 8) zloupotreba alkohola i droga
- 9) prethodna trauma glave
- 10) postojanje šećerne bolesti ili težeg nekontrolisanog poremećaja funkcije štitaste žlezde (hipotireoza, hipertireoza)

4. 2. Instrumenti merenja

A. Procena demografskih i kliničkih parametara

Kod svih pacijenata i zdravih kontrola zabeleženi su osnovni demografski podaci: starost, pol i edukativni nivo, a kod pacijenata u dve eksperimentalne grupe su prikupljeni i sledeći demografski i klinički parametri:

- stadijum bolesti na H&Y skali za procenu težine PB
- motorni skor na UPDRS skali
- težina aktuelne epizode depresije na BDI skali
- starost na početku bolesti i dužina trajanja PB
- Mini Mental State skor primenom MMSE skale
- aktuelna terapija

B. TCS i procena ehogenosti rafe

Pregled moždanog parenhima obavljen je prema standardizovanom protokolu pomoću kolor kodiranog ultrazvučnog sistema (ALOKA Alpha 10, Aloka, Japan) primenom fazne ultrazvučne sonde od 2,5MHz. TCS pregledi su obavljeni od strane neurologa obučenog za izvođenje i tumačenje TCS nalaza, koji nije bio upoznat sa kliničkom dijagnozom ili grupom u koju ispitanik spada. Tokom pregleda pacijenti su bili u ležećem položaju, a ispitivač iznad glave ispitanika.

Pre pregleda podešeni su prema protokolu sledeći ultrazvučni parametri: dinamički opseg 45 do 55dB, dubina insonacije 14 do 16 cm, intenzitet osvetljenja je individualizovan radi najboljeg prikaza struktura od interesa. Ispitivanje je obavljeno kroz transtemporalni koštani prozor, postavljanjem sonde u prethodno opisane aksijalne ravni insonacije (za detalje videti Uvod, Poglavlje 1.3.3.). (41, 66)

Prvi i najvažniji nivo insonacije je na nivou mezencefalona koji je dobijen pozicioniranjem sonde na tzv. orbitomeatalnoj liniji u transtemporalnom akustičkom prozoru. Nakon jasnog prikaza leptiraste hipoehogene strukture mezencefalona slika u B-modu je fiksirana i uveličana 3-4 puta, a zatim su izvođena merenja struktura na ovom nivou insonacije. Merena je ehogenost ispilateralne SN, planimetrijski, ocrtavanjem spoljašnje ivice hiperehogene zone i izražavana je u cm^2 . Sa ultrazvučnim sistemom koji je korišćen u ovoj studiji, ehogenost $\text{SN} < 0,19\text{cm}^2$ je klasifikovana kao normalna; ehogeni signal $\text{SN} > 0,24\text{cm}^2$ je klasifikovan kao izražena hiperehogenost, a hiperehogena zona između 0,19 i 0,24 cm^2 je klasifikovana kao izražena. Na isti način je merena i hiperehogenost CJ. (Figura 3) (41, 66)

Kao referentne tačke za procenu stepena ehogenosti rafe, korišćena su CJ ili bazalne cisterne. Rafe je u normalnim okolnostima hiperehogena kontinuirana linija koja ima ehogenost koja je identična ehogenosti CJ.

Ehogenost rafe je gradirana semikvantitativno na dvostepenoj skali gde je gradus 1 označavao normalnu ehogenost rafe koja je identična ehogenosti CJ ili bazalnih cisterni, a ukoliko je postojala hipoehogenost rafe, prekid kontinuiteta ili potpuni izostanak signala rafe, dodeljivan je gradus 0 što je okarakterisano kao patološki nalaz.

Konačno gradiranje ehogenosti rafe izvršeno je tek nakon obostrane insonacije, zbog čestih varijabilnosti u transparentnosti koštanih ultrazvučnih prozora. Ukoliko je rafe jasno prikazano bar sa jedne strane kao kontinuirana hiperehogena linija, dodeljivan je gradus 1. (41, 51, 66)

Zatim su insonirane strukture na drugom nivou insonacije (komorski sistem i bazalne ganglije), tako što je ultrazvučna sonda iz početnog položaja u nivou 1 rotirana za oko 10 stepeni naviše što je omogućavalo prikaz struktura na nivou TK. Na ovom nivou je meren najveći transversalni dijametar TK, između dve hiperehogene linije koje označavaju ependim, i izražavan je u mm. Meren je takođe najveći dijametar i frontalnih rogova lateralnih komora obostrano (kontralaterano od strane insonacije) i to od ipsilateralne do kontralateralne unutrašnje površine hiperehogenog ependima i izražavan u mm. Registrovano je takođe eventualno postojanje hiperehogenih zona u nivou bazalnih ganglija koje se mogu vizualizovati na ovoj ravni insonacije (KN i LN). Normalno se ove strukture ne vizualizuju jer su hipoehogene, a ukoliko je postojao hiperehogeni signal ovih struktura, hiperehogena zona je merena sa kontralateralne strane od strane insonacije, planimetrijski i izražavana u cm². (41, 66)

C. Difuziona magnetska rezonanca

Difuziona magnetska rezonanca obavljena je na aparatu jačine 1.5 T i to tako što su prvo dobijene konvencionalne T1 i T2 sekvence, a zatim difuzioni tenzor u 12 pravaca primenom standardizovanog protokola. Nakon toga su automatski izračunavane FA i MD mape, primenom Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5) (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging UCL, London, UK; <http://sourceforge.net/projects/spmtools>) i MATLAB 7.1 (The MathWorks, Inc, Natick, MA, USA) softverskih programa. Nakon dobijanja FA i MD mapa, primenom MRI-CroN softverskog programa (132) definisani su ROI u predelu rafe moždanog stabla, a zatim i u predelu SN, talamusa i duboke bele moždane mase (frontalne, temporalne, okcipitalne i parijetalne) u kojima su izračunavane automatski srednje vrednosti FA i MD.

ROI pravougaonog oblika su ucrtavani individualno i ručno tako da su uključili rafe na tri konsektivna aksijalna nivoa od pontomezencefaličke granice do poda četvrte moždane komore. Kružni i elipsoidni ROI su ucrtavani u predelu SN, talamusa i bele moždane mase.

Nakon toga, metodom traktografije uz pomoć SPM5 i MATLAB 7.1 programa izračunate su vrednosti MD i FA u regionima mozga koji predstavljaju anatomske neurotransmitterske projekcije rafe.

DTI i analiza MD i FA mapa

MRI-DTI snimanje je kod svih pacijenata i kontrola obavljeno na MRI aparatu jačine 1.5 T (Avanto Magnetom, Siemens, Nemačka) opremljenog sa kalemom za glavu da bi se minimizirali pokreti odnosno eventualni artefakti usled pomeranja pacijenta.

Svi pacijenti su uzeli svoju redovnu dozu antiparkinsonskih lekova 30 minuta pre MRI snimanja, te su bili u tzv. „ON“ fazi pre i tokom snimanja.

Prvo su načinjeni aksijalni T1-weighted (TR/TE: 1540/4.3 ms, field of view (FOV): 240 x 240mm; matriks: 256 x 256mm; debljina preseka 1.5 mm; gap: 0 mm) i FLAIR (TR/TE: 9000/97 ms, TI: 2500 ms; FOV: 231 x 150mm; matriks: 256 x 166; debljina preseka 5.0 mm; intersection gap 10%.) preseki/snimci kod svih pacijenata i kontrola da bi se isključilo postojanje izraženijih strukturnih promena mozga (tumori, demijelinizacione lezije, teritorijalni moždani udari) u regionima od interesa.

DTI snimanje je obavljeno prema sledećem protokolu: korišćena je aksijalna spin-echo echo-planarna sekvenca prema sledećim predefinisanim parametrima: field of view 240 mm x 240 mm; matriks 128 x 128; TR/TE = 8000/96.2 ms; flip angle = 90 stepeni; korišćene su dve b vrednosti 0 i 1000 s/mm²; debljina preseka = 4 mm, gap = 1mm. Difuziona senzitivizacija je obavljena u 12 ne-kolinearnih pravaca.

MD i FA mape su izračunavane automatski korišćenjem SPM5 softverskog programa. Istraživač koji je izračunavao MD i FA vrednosti tj. mape nije bio upoznat sa imenom pacijenta ili zdravog ispitanika kao ni grupom u kojoj se nalazi.

SPM5 program omogućava da se pri formiranju DTI snimaka eliminišu artefakti od eventualnih pokreta glave procesom automatske koregistracije svih DTI snimaka sa ne-difuzionim strukturnim sekvencama (b₀ sekvenca; b=0 s/mm²).

Strukturne b₀ sekvence su normalizovane na standardnim anatomskim mapama ljudskog mozga metodom nelinearne registracije uz pomoć SPM5 programa, a zatim je ovaj transformacioni matriks aplikovan na MD i FA mape.

Difuzioni tenzori su kalkulirani automatski upotrebom SPM difuzionog softvera (<http://sourceforge.net/projects/spmtools>), a zatim su automatski konstruisane odgovarajuće MD i FA mape.

ROI su determinisani na b0 sekvencama visoke rezolucije upotrebom MRI-CroN softvera (133) korišćenjem anatomskih korelata u dostupnim MRI-DTI atlasima ljudskog mozga, koji odgovaraju strukturama od interesa, u ovoj slučaju rafe sistemu. (134)

Svi ROI su ocrtni individualno i ručno za svakog ispitanika. Posebna se vodilo računa o tome da se minimalizuje efekat parcijalnog volumena tako što u analizu nisu uključeni pikseli lokalizovani u blizini komorskog sistema, bazalnih cisterni i akveduktusa. Zbog toga je veličina svakog ROI prilagođena veličini rafe svakog individualnog ispitanika. Za analizu rafe upotrebljena su tri različita pravougaona ROI. ROI A ograničava istovremeno i ventralni i dorzalni deo rafe, ROI B predstavlja samo ventralni, a ROI C uključuje samo dorzalni segment rafe. ROI su ocrtni na tri konsektivna preseka b0-sekvence moždanog stabla na tri aksijalna nivoa: pontomezencefaličkom nivou moždanog stabla, na nivou mezencefalona u visini SN kao i u najrostralnijem delu mezencefalona u neposrednoj blizini cella mediae. Ovako individualno ucrtani i predefinisani ROI u b0 sekvencama, upotrebom MRI-CroN programa, su zatim preneseni sa strukturnih b0 preseka na korespondentne MD i FA mape upotrebom SPM5 softvera (Figura 8), tako što su prvo sačuvani u vidu NIFI hdr formata u SPM5, a zatim su „prelepljeni“ preko odgovarajućih MD i FA mapa upotrebom SPM-ROI podprograma. Zatim je u SPM5 otvoren „ImgCalc“ podprogram, kao input su uzete odgovarajuće MD i FA mape, koje su zatim spojene sa svakim prethodno sačuvanim i odgovarajućim ROI, a kao output su dobijene slike koje su kombinacija MD ili FA i svakog prethodno definisanog ROI koji omogućava izračunavanje vrednosti MD i FA u predelu rafe (ventralnom - ROI B, dorzalnom - ROI C i oba istovremeno - ROI A).

Nakon toga su izračunavane automatski srednje vrednosti MD i FA u svakom ROI upotrebom MATLAB 7.1, naredbom: `vol=spm_read_vols(spm_vol(spm_select(1, 'image')))`, a zatim je odabirano u kojoj output mapi iz ličnog foledra svakog ispitanika se računa srednja vrednost (to su output folderi ranije formirani u SMP5), upotrebom naredbe: `mean(vol(vol~=0))`. Standardna devijacija je izračunavana naredbom: `std(vol(vol~=0))`.

Srednja vrednost MD i FA za svaki ROI (ROI A, B i C) je dobijena iz tri merenja na tri konsektivna gore navedena aksijalna nivoa i ova srednja vrednost MD i FA za svaki ROI je zatim korišćena u daljoj statističkoj analizi.

Pored procene MD i FA u predelu rafe, vršena je procena MD i FA u određenim strukturama sive moždane mase (SN, talamus, putamen, kaudatni nukleus i globus pallidus), kao i u dubokoj beloj moždanoj masi. Korišćeni su ROI koji su kao i slučaju rafe, aplikovani upotrebom MRI-CroN programa, na aksijalnim presecima, i to u sledećim moždanim strukturama:

- 1) **SN** – po jedan ROI je pozicioniran ručno, za svakog ispitanika individualno, u očekivanoj projekciji SN na nivou CJ obostrano (srednja površina ROI je iznosila 0.5 cm²);
- 2) **Talamus (TAL)** – jedan kružni ROI je postavljen ručno, individualizovano, u talamusu na nivou unutrašnje kapsule obostrano (srednja površina ROI iznosila je 0.7 cm²);
- 3) Tri elipsoidna ROI ucrtana su ručno u **globus pallidus-u (PAL)**, srednja veličina ROI 0.4cm²; **putamenu (PUT)**, srednja veličina ROI 0.6cm² i **kaudatnom nukleusu (KN)**, srednja veličina ROI 0.4cm². ROI su pozicionirani na aksijalnim presecima na nivou unutrašnje kapsule;
- 4) **Frontalna bela masa (FBM)** – po jedan kružni ROI je pozicioniran obostrano u prefrontalnoj (PFBM) i orbitofrontalnoj (OFBM) beloj masi;
- 5) Po jedan elipsoidni ROI je pozicioniran obostrano u **temporalnoj (TBM)**, **okcipitalnoj (OBM)** i **parijetalnoj (PBM)** beloj masi.

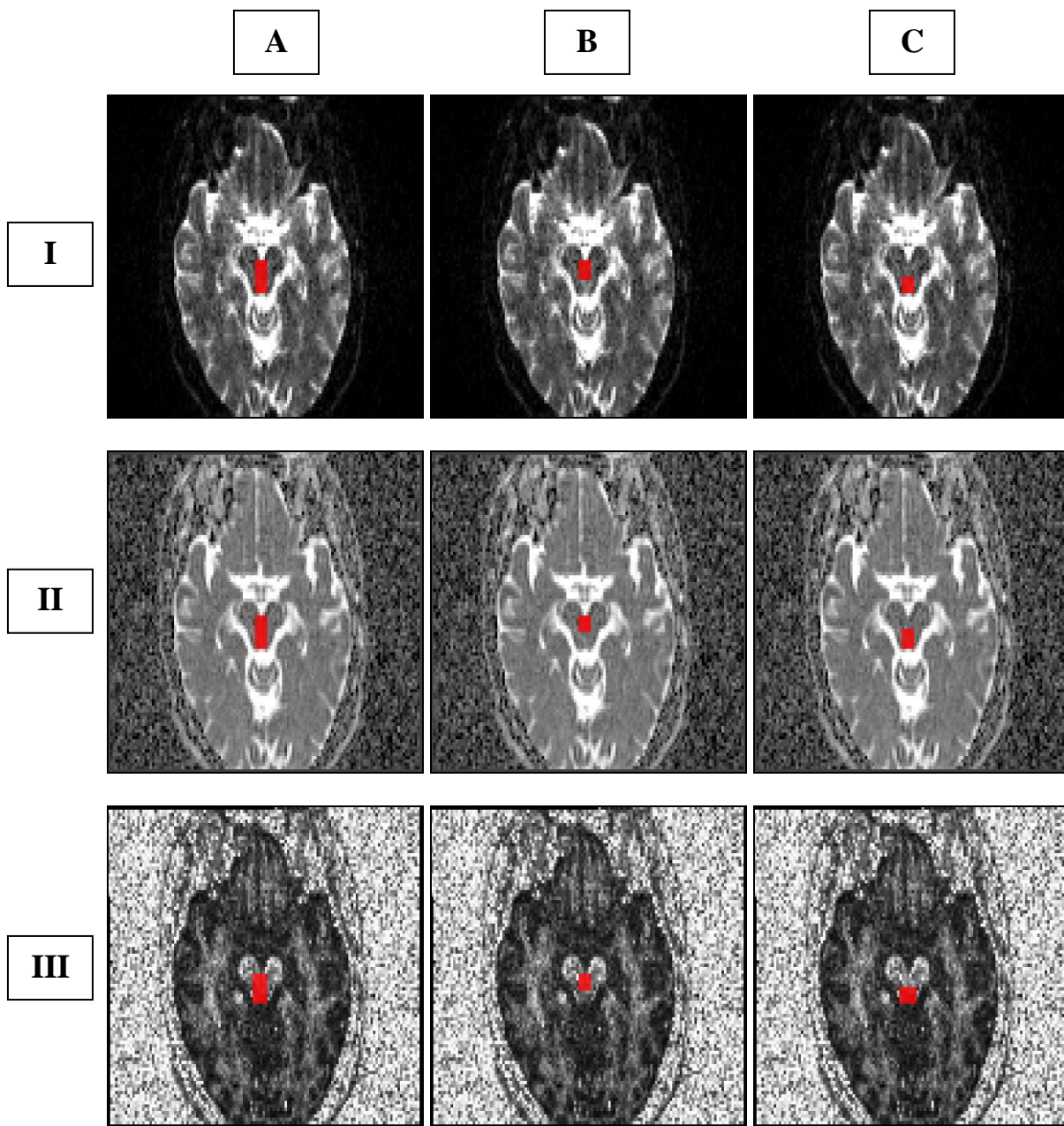


Figura 8. Primer pozicioniranja ROI upotrebom MRI-CroN, SPM5 i Matlab programa u projekciji rafe (ovde prikazano na nivou mezencefalona u visini SN). Isti postupak je ponovljen na još dva aksijalna nivoa, jedan kaudalno na pontomezencefalničnom spoju, a drugi u rostralnom delu mezencefalona neposredno pre cella mediae.

I: b_0 -sekvenca, **II:** MD mapa; **III:** FA mapa; **A:** ROI A: ocrtava celu strukturu rafe na ovom nivou isključujući akvedukt; **B:** ROI B: ocrtava ventralni deo rafe do granice sa bazalnim cisternama, **C:** ROI C: ocrtava dorzalni segment rafe isključujući akvedukt.

Predefinisani ROI ucrtani na strukturalnim b_0 -sekvencama su automatski preneseni na MD i FA mape iz kojih se dobijaju srednje FA i MD vrednosti za svaki ROI

Pozicioniranje svakog ROI je, kao i za rafe, podešavano individualno i ručno da bi se osiguralo uključivanje samo struktura od interesa u predelu duboke bele mase.

Veličina ROI za strukture bele moždane mase (FBM, TBM, OBM i PBM) je standardizovana na 0.8cm² da bi se izbegao efekat parcijalnog volumena koji bi poticao od struktura sive moždane mase u slučaju upotrebe većih ROI.

Izračunavanje vrednosti MD i FA je obavljano na isti način kao i za ROI u predelu rafe, automatski, upotrebom Matlab programa.

DTI traktografija (DTT)

Za analizu puteva bele moždane mase-traktografiju, prethodno dobijeni DTI podaci uz pomoć SPM i Matlab programa su zatim preneseni u DTI-studio program V2.40 (Johns Hopkins University, Baltimore, MD; <http://fbam.med.jhmi.edu/>) u kome je za DTT korišćen specijalni algoritam FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking). (135)

Svi traktovi su izračunavani i ucrtavani na osnovu lokalizacije svakog voksel koji je imao FA vrednost veću od 0,3 što je određivalo pravac pružanja trakta. Traktovi su kontinuirano mapirani sve dok nisu dostigli voksel sa FA vrednošću manjom od 0,3 ili angularnu devijaciju pravca pružanja trakta veću od 60°. Prag od 0,3 za vrednost FA je izabran da bi se na minimum svelo uključivanje marginalnih voksel sa niskim vrednostima FA zbog efekta parcijalnog volumena, kao i da bi se isključile terminalne varijabilne grane glavnih traktova.

Konvencionalna deterministička traktografija je primenjena na celom mozgu koristeći FACT metod. (136) Zatim je obučeni neuroradiolog, upotrebom DTI-studio programa V2.40, izolovao traktove koji pripadaju specifičnim putevima bele moždane mase. Za svaki put ucrtavana su najmanje dva ROI u anatomskim lokacijama za koje je poznato da su mesta kroz koje ovi putevi prolaze. Korišćen je standardni protokol za identifikaciju ovih anatomskih lokacija i ucrtavanje ROI. (137, 138)

ROI su ucrtavani ručno na pojedinačnim presecima FA i MD mapa za svakog ispitanika.

Specifični traktovi su lokalizovani i ucrtavani na osnovu ovih prethodno determinisanih anatomskih orijentira, samo ukoliko su prolazili kroz najmanje 2 ROI koji su ucrtavani na DTI kolor mape koje ilustruju glavni pravac difuzije unutar svakog voksel (crveno: označava

orijentaciju difuzije desno-levo; zeleno: orijentacija difuzije u pravcu anteriorno–posteriorno; plavo: glavna orijentacija difuzije rostralno-kaudalno). (135)

Nakon mapiranja traktova bele moždane mase, izračunavane su MD i FA vrednosti za svaki pojedinačni trakt upotrebom Matlab programa. Registrovane su vrednosti za svaki ucrtani ROI koji odgovara traktu koji se ispituje (najmanje 2 ROI), a zatim su iz ovih vrednosti izračunavane srednje vrednosti FA i MD za svaki prethodno mapirani ispitivani trakt.

Mapirani su sledeći traktovi bele moždane mase upotrebom najmanje dva specifična ROI za svaki navedeni trakt:

1) **Kortikospinalni trakt (KST)**: Protokol za identifikaciju KST podrazumeva plasiranje prvog ROI na aksijalnom preseku u predelu cerebralnog pedunkula na nivou ukrštanja gornjeg cerebelarnog pedunkula. Tako se dobijaju snopovi vlakana koji se od prvog ROI pružaju do primarne motorne kore. Drugi ROI se pozicionira arbitrarno takođe na najventralnijem aksijalnom preseku na kome se jasno identifikuje centralni sulkus odnosno vlakna koja se završavaju u primarnom motornom korteksu.

2) **Inferior longitudinal fasciculus (ILF)**: Ovaj trakt se mapira tako što se prvo identifikuje zadnji kraj cinguluma na parasagitalnom preseku, a zatim se izdvoji koronalni presek na ovom nivou. Na ovako izdvojenom koronalnom preseku, prvi ROI se pozicionira bilo gde u odgovarajućoj hemisferi, a drugi ROI je u temporalnom režnju, pozicioniran na najposterornijem koronalnom preseku na kojem se jasno izdvaja temporalni od frontalnog režnja.

3) **Superior longitudinal fasciculus (SLF)**: Za pozicioniranje prvog ROI uzima se najkaudalniji aksijalni presek na kojem se može identifikovati fornix. Zatim se izabere koronalni presek u sredini zadnjeg krapka capsulae internae, čime se SLF identifikuje kao intenzivni zeleni trakt trouglastog oblika i u njemu se pozicionira prvi ROI.

Za drugi ROI odabere se koronalni presek na sredini spleniuma.

4) **Fasciculus uncinatus (UNC)**: Prvo se identifikuje posteriorni koronalni presek na kojem je temporalni režanj jasno odvojen od frontalnog. Prvi ROI uključuje ceo temporalni režanj, a drugi ROI uključuje sve projekcije od prvog ROI do frontalnog režnja.

5) **Corpus callosum – Genu (GEN)**: ROI 1 je lokalizovan na sagitalnom preseku na sredini genu, a drugi ROI na najposteriornijem koronalnom preseku na kojem se još uvek prikazuje pun profil genu.

6) **Corpus callosum – Splenium (SPL)**: Za pozicioniranje prvog ROI bira se parasagitalni presek na nivou cinguluma, a zatim se identifikuje parijeto-okcipitalni sulkus. Zatim se izabere koronalni presek na posteriornoj ivici ovog sulkusa tako da koronalna ravan uključuje samo okcipitalne režnjeve. Prvi i drugi ROI povezuju desni i levi okcipitalni režanj.

7) **Anterior cingulate bundle (ACB)**: se identifikuje tako što se prvi ROI pozicionira na najkaudalnijem aksijalnom preseku gde se jasno vidi telo corpus callosuma. ROI 2 je lociran na aksijalnom preseku koji odgovara sredini genu

8) **Posterior cingulate bundle (PCB)**: Za identifikaciju ovog trakta, ROI 1 se pozicionira na posteriornom koronalnom preseku na kojem se jasno vidi genu, ROI 2 na anteriornom koronalnom preseku na kojem se najbolje vizualizuje splenium.

9) **Fornix (FOR)**: Prvi ROI je pozicioniran na najkaudalnijem aksijalnom preseku na kojem je jasno vidljiv crus fornix-a. Drugi ROI je pozicioniran na koronalnom preseku na kome se najjasnije prikazuju cerebralni pedunkuli, a vlakna kaudalno od corpus callosuma su izabrana za drugi ROI.

Kortikospinalni put je uključen kao unutrašnja kontrola obzirom da se ne očekuje njegovo zahvatanje u PB i depresiji.

Veličina ROI je iznosila 0.7cm² za sve traktove, dok su ROIs za genu i splenium corpus callosuma bili manjih dimenzija (0.6cm²), da bi se izbeglo uključivanje delova komorskog sistema odnosno likvora, što može imati značajnog uticaja na izmerene vrednosti MD i FA.

4.3. Statistička analiza

Uzevši u obzir činjenicu da u posmatranom uzorku istraživanja postoje podaci koji imaju ili nemaju normalnu raspodelu (koristili smo Kolmogorov-Smirnov χ^2 -test za testiranje postojanja normalne raspodele). Podaci su i analizirani parametarskim ili neparametarskim statističkim metodama.

Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički. Prikazani su deskriptivni statistički parametri posmatranih obeležja, srednje vrednosti, standardna devijacija, minimum i maksimum svih vrednosti, koeficijent varijacije, interval poverenja, mere asimetrije Skewness i mere spljoštenosti Kurtosis.

Za utvrđivanje statističke značajnosti razlika koristili smo metode univarijantne statističke analize (Pirsonov χ^2 -test za utvrđivanje postojanja veze između parametara). Takođe je korišćen Fisher Exact test kao i Likelihood Ratio, Studentov-T test za testiranje razlika između grupa, Levenov test homogenosti varijanse i Pirsonov koeficijent korelacije za određivanje stepena povezanosti parametara. Analiza varijanse je korišćena za testiranje razlika između grupa i Tukey/Tamhane post-hoc metode određivanja razlika kao i Fisher-ove metode transformacije r u z koja služi za utvrđivanje razlika između dva koeficijenta korelacije.

Takođe, korisili smo i metode multivarijacione analize (Logistička (binarna i multipla) regresija za procenu značajnosti parametara).

U cilju obrade podataka korišćen statistički paket SPSS.

Statističku značajnost razlika smo prihvatili ukoliko je $p < 0,05$ pri čemu su posebno istaknute situacije u kojima je $p < 0,01$.

5. REZULTATI

5.1. DEMOGRAFSKI PODACI

Osnovni demografski podaci o ispitanicima su prikazani u tabelama (Tabele 1, 2 i 3).

Uključena su 33 ispitanika u grupi PB+ D+ (16 muškaraca i 17 žena), 32 ispitanika u grupi PB+ D- (po 16 muškaraca i žena) i 34 ispitanika u kontrolnoj grupi zdravih (17 muškaraca i isto toliko žena).

Prosečna starost u grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom (PB+ D+) je iznosila 63,5 godina (48-74 godine), u grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) iznosila je 66 godina (52-76 godina), a u kontrolnoj grupi 62,6 godina (48-79 godina). Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na starost između ispitivanih grupa ($p>0,05$; Tabela 5).

Nije utvrđena ni statistički značajna razlika prema polu ($p>0,05$; Tabela 4) kao i nivou edukacije između ispitivanih grupa ($p>0,05$; Tabela 5).

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom (PB+ D+) vrednost Mini mental skora (MMSE), kao pokazatelja globalnog kognitivnog funkcionisanja, je bila statistički značajno niža u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije ($p<0,05$; Tabela 5) kao i u poređenju sa kontrolnom grupom ($p<0,01$; Tabela 5), dok nije bilo razlike između grupa PB+ D- i zdravih ispitanika. Ni u jednoj ispitivanoj grupi, srednje vrednosti MMSE skora nisu govorile u prilog teškog kognitivnog oštećenja stepena demencije (ni jedan pacijent ni kontrolni ispitanik nije imao vrednost MMSE skora < 24).

Nije utvrđena statistički značajna razlika prema dužini trajanja bolesti koja je u obe grupe pacijenata iznosila oko 5 godina ($p>0,05$; Tabela 6).

Bolest je u grupi PB+ D+ počinjala između 47 i 65. godine, a trajala je od 1-15 godina; u grupi PB+ D- bolest je trajala od 1 do 14 godina, a počinjala je najranije u 51. i najkasnije u 69. godini.

Tabela 1. Demografski podaci u grupi Parkinsonova bolest sa depresijom (PB+ D+)

	N	Minimum	Maximum	Sred.vred.	SD	Skewness		Kurtosis	
starost	33	48	74	63.45	5.534	-.736	.409	1.439	.798
trajanje bolesti	33	1	15	4.85	3.443	1.210	.409	1.445	.798
god.početka bolesti	33	47	65	58.64	3.713	-1.268	.409	2.833	.798
UPDRS	33	14	57	24.76	11.437	1.757	.409	2.589	.798
HY	33	1	3	2.00	.673	.245	.409	-1.123	.798
BDI	33	11	33	19.09	6.444	.856	.409	-.264	.798
MMSE	33	24	28	26.76	1.251	-.529	.409	-1.022	.798

Tabela 2. Demografski podaci u grupi Parkinsonova bolest bez depresije (PB+ D-)

	N	Minimum	Maximum	Sred.vred.	SD	Skewness		Kurtosis	
starost	32	52	76	65.97	5.462	-.513	.414	.430	.809
trajanje bolesti	32	1	14	4.94	3.338	1.242	.414	1.139	.809
god.početka bolesti	32	51	69	60.97	3.823	-.680	.414	1.305	.809
UPDRS	32	11	49	26.22	10.793	.696	.414	-.562	.809
HY	32	1	3	2.05	.614	.034	.414	-.903	.809
BDI	32	2	10	6.50	2.300	-.017	.414	-.986	.809
MMSE	32	25	30	27.59	1.542	-.497	.414	-.884	.809

Tabela 3. Demografski podaci u kontrolnoj grupi (PB- D-)

	N	Minimum	Maximum	Sred.vred.	SD	Skewness		Kurtosis	
starost	34	48	79	63.56	6.482	-.295	.403	.525	.788
trajanje bolesti	34	0	0	.00	.000
god.početka bolesti	34	0	0	.00	.000
UPDRS	34	0	5	.38	1.256	3.113	.403	8.374	.788
HY	34	0	0	.00	.000
BDI	34	1	8	3.74	2.035	.566	.403	-.396	.788
MMSE	34	25	30	27.91	1.215	-.898	.403	.391	.788

Tabela 4. Distribucija ispitanika po polu

Pol	Grupa			Total
	PB+ D+	PB+ D-	Kontrolna	
Muški	16	16	17	49
Ženski	17	16	17	50
Total	33	32	34	99
$\chi^2 = 0.020$ (Likelihood Ratio, $LI = 0.020$), $df = 2$, $p > 0.05$; Cramer's $V = 0.014$, $p > 0.05$				

Tabela 5. Ispitivanje značajnosti razlike prema nivou edukacije, starosti i MMSE skoru između grupa ispitanika

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	Kontr. (n=34)	PB+ D- (n=32)	PB+ D+ (n=33)		
EDUKACIJA	13.2 ± 0.4	12.8 ± 0.5	12.8 ± 0.4	p>0.05	
STAROST	62.6 ± 1.1	65.9 ± 1.0	63.5 ± 1.0	p>0.05	
MMSE	27.9 ± 0.2	27.6 ± 0.3	26.8 ± 0.3	p<0.01**	PB+ D+ < PB+ D-* PB+ D+ < Kontr. **

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tukey), mean ± SE

Tabela 6. Ispitivanje značajnosti razlike prema trajanju bolesti, starosti na početku bolesti i težini i stadijumu bolesti (mereno UPDRS i HY skalama)

Varijabla	Grupa		p-vrednost	
	PB+ D- (n=32)	PB+ D+ (n=33)		
Trajanje bolesti	4.94 ± 0.590	4.85 ± 0.599	p>0.05	
Godine početka bolesti	61 ± 0.7	58.7 ± 0.6	p<0.05*	✓
UPDRS	26.2 ± 1.9	24.8 ± 2.0	p>0.05	
HY	2.05 ± 0.12	2.00 ± 0.11	p>0.05	
BDI	6.5 ± 0.4	19.0 ± 1.1	p<0.01**	✓

Pacijenti sa Parkinsonovom bolešću i depresijom su oboljevali nešto ranije (srednje godine početka bolesti 58, 7 godina) u odnosu na pacijente bez depresije kod kojih je bolest u proseku počinjala oko 2 godine kasnije (61 godina), što je bilo statistički značajno ($p < 0,05$; Tabela 6).

Nije utvrđena statistički značajna razlika ni prema vrednostima na UPDRS skali (srednja vrednost motornog UPDRS skora je iznosila 26, 2 za grupu PB+ D+ i 24,8 u grupi PB+ D-) ($p > 0,05$; Tabela 6).

Nije postojala statistički značajna razlika prema vrednostima HY skorova između grupa PB+ D+ (srednja vrednost HY skora 2,0; 1-3) i PB+ D- (srednja vrednost HY skora 2,05; 1-3) ($p > 0,05$; Tabela 6). U obe grupe pacijenata, minimalna vrednost HY skora je iznosila 1, a maksimalna 3.

Očekivano, pacijenti sa Parkinsonovom bolešću i udruženom depresijom su imali visoko statistički značajno veće vrednosti na BDI skali depresivnosti (srednja vrednost BDI skora 19,0; raspon 11-33) u poređenju sa grupom pacijenata sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (srednja vrednost BDI skora 6,5; raspon 2-10) ($p < 0,01$; Tabela 6).

5.2. TCS PODACI

Na osnovu TCS nalaza, utvrđeno je postojanje patološkog nalaza rafe-gradus 0 (prekid kontinuiteta rafe, hipoehogenost ili izostanak signala rafe) kod 75,8% pacijenata u grupi PB+ D+ (25/33), kod 25% pacijenata sa PB bez depresije (8/32) i kod samo 11,8% (4 ispitanika) u kontrolnoj grupi. (Tabele 7, 8 i 9).

EHOGENOST RAFE

Tabela 7. Ehogenost rafe (Grupa PB+ D+)

Nalaz RAFE	Frekvencija	Procenat
patološki	25	75.8
normalan	8	24.2

Tabela 8. Ehogenost rafe (Grupa PB+ D-)

Nalaz RAFE	Frekvencija	Procenat
patološki	8	25.0
normalan	24	75.0

Tabela 9. Ehogenost rafe (Kontrolna grupa)

Nalaz RAFE	Frekvencija	Procenat
patološki	4	11.8
normalan	30	88.2

Tabela 10. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti patoloških TCS nalaza ehogenosti rafe između grupa

		Rafe			Total
		patološki nalaz	normalan		
grupa	PB+ D+	Count	25	8	33
		% within grupa	75.8%	24.2%	100.0%
		% within raphe	67.6%	12.9%	33.3%
		% of Total	25.3%	8.1%	33.3%
	PB+ D-	Count	8	24	32
		% within grupa	25.0%	75.0%	100.0%
		% within raphe	21.6%	38.7%	32.3%
		% of Total	8.1%	24.2%	32.3%
	kontrolna	Count	4	30	34
		% within grupa	11.8%	88.2%	100.0%
		% within raphe	10.8%	48.4%	34.3%
		% of Total	4.0%	30.3%	34.3%
Total		Count	37	62	99
		% within grupa	37.4%	62.6%	100.0%
		% within raphe	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	37.4%	62.6%	100.0%

$$\chi^2 = 32.392, df = 2, p < 0.01^{**}; \text{Cramer's } V = 0.572, p < 0.01^{**}$$

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u učestalosti patološkog ultrazvučnog signala rafe (gradus 0) u Parkinsonovoj bolesti sa depresijom (PB+ D+), u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) i kontrolnom grupom ($p < 0,01$; Tabela 10).

GRADUS HIPEREHOGENOSTI SN (cm²)

Tabela 11. Učestalost različitih gradusa hiperehogenih nalaza SN (Grupa PB+ D+)

Nalaz (cm ²)	Frekvencija	Procenat
Do 0.18	3	9.1
0.19-0.24	4	12.1
Preko 0.24	26	78.8

Tabela 12. Učestalost različitih gradusa hiperehogenih nalaza SN (Grupa PB+ D-)

Nalaz (cm ²)	Frekvencija	Procenat
Do 0.18	3	9.4
0.19-0.24	9	28.1
Preko 0.24	20	62.5

Tabela 13. Učestalost različitih gradusa hiperehogenih nalaza SN (kontrolna grupa)

Nalaz (cm ²)	Frekvencija	Procenat
Do 0.18	31	91.2
0.19-0.24	3	8.8

U Tabelama 11, 12 i 13, prikazana je učestalost različitih gradusa hiperehogenog signala SN utvrđenog primenom TCS, planimetrijskim merenjem hiperehogene zone SN, pri čemu je hiperehogenost do 0,18cm² smatrana normalnom, ona od 0,19 do 0,24 cm² umerenom, a hiperehogenost SN preko 0,24 cm² je karakterisana kao izražena.

U grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom (PB+ D+), 3 pacijenta (9,1%) su imala normalnu ehogenost SN, 4 pacijenta (12,1%) su imala umerenu hiperehogenost, a čak 78,8% uzraženu hiperehogenost SN > 0,24 cm² (Tabela 11.)

U grupi PB+ D- 62,5% pacijenata (20/32) je imalo izraženu hiperehogenost SN, njih 9 (28,1%) umerenu hiperehogenost, a samo 3 (9,4%) je imalo normalnu ehogenost SN. (Tabela 12.)

U kontrolnoj grupi samo 3 pacijenta (8,8%) su imala umerenu hiperehogenost SN, dok su svi ostali (91,2%) imali normalnu ehogenost SN na TCS. (Tabela 13.) Ni jedan ispitanik u kontrolnoj grupi nije imao izraženu hiperehogenost SN.

Tabela 14. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti patoloških gradusa hiperehogenosti SN između grupa PB+ D+ i PB+ D-

			SN-gradus (cm ²)			Total
			do 0.18	0.19-0.24	preko 0.24	
Grupa bimarno	PB+ D+	Count	3	4	26	33
		% within grupaBINARNO	9.1%	12.1%	78.8%	100.0%
		% within SN-gradus	50.0%	30.8%	56.5%	50.8%
		% of Total	4.6%	6.2%	40.0%	50.8%
	PB+ D-	Count	3	9	20	32
		% within grupaBINARNO	9.4%	28.1%	62.5%	100.0%
		% within SN-gradus	50.0%	69.2%	43.5%	49.2%
		% of Total	4.6%	13.8%	30.8%	49.2%
Total		Count	6	13	46	65
		% within grupaBINARNO	9.2%	20.0%	70.8%	100.0%
		% within SN-gradus	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	9.2%	20.0%	70.8%	100.0%

$$\chi^2 = 2.691 \text{ (Likelihood Ratio, LI= 2.743), } df = 2, p > 0.05; \text{ Cramer's } V = 0.203, p > 0.05$$

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti različitih gradusa patološke TCS ehogenosti SN između pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i udruženom depresijom (PB+ D+), u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) ($p > 0.05$; Tabela 14).

Primenom TCS, testirano je i prisustvo unilateralne ili bilateralne hiperehogenosti SN.

Unilateralna hiperehogenost SN je utvrđena kod 12 (36,4%) pacijenata sa PB i depresijom i kod 43,8% pacijenata sa PB bez depresije.

Bilateralna hiperehogenost SN je nešto češće postojala u grupi PB+ D+ (kod 54,5% pacijenata; 18/33) u poređenju sa grupom PB+ D- (48,9% pacijenta; 15/32) (Tabele 15 i 16).

U kontrolnoj grupi samo jedan ispitanik je imao bilateralnu hiperehogenost SN, dok su 2 pacijenta imala unilateralnu hiperehogenost (Tabela 17).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti uni/bilateralne hiperehogenosti SN između pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i udruženom depresijom (PB+ D+), u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) ($p > 0.05$; Tabela 18).

HIPEREHOGENOST SN (UNILATERALNA/BILATERALNA)

Tabela 15. Uni/Bilateralna hiperehogenost SN
(grupa PB+ D+)

Nalaz	Frekvencija	Procenat
nema	3	9.1
unilateralna	12	36.4
bilateralna	18	54.5

Tabela 16. Uni/Bilateralna hiperehogenost SN
(grupa PB+ D-)

Nalaz	Frekvencija	Procenat
nema	3	9.4
unilateralna	14	43.8
bilateralna	15	46.9

Tabela 17. Uni/Bilateralna hiperehogenost SN
(Kontrolna grupa)

Nalaz	Frekvencija	Procenat
nema	31	91.2
unilateralna	2	5.9
bilateralna	1	2.9

Tabela 18. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti uni/bilateralne hiperehogenosti SN između grupa PB+ D+ i PB+ D-

			Hiperehogenost SN-uni/bilat			Total
			nema	unilateralna	bilateralna	
Grupa binarno	PB+ D+	Count	3	12	18	33
		% within grupaBINARNO	9.1%	36.4%	54.5%	100.0%
		% within SN-uni/bilat	50.0%	46.2%	54.5%	50.8%
		% of Total	4.6%	18.5%	27.7%	50.8%
	PB+ D-	Count	3	14	15	32
		% within grupaBINARNO	9.4%	43.8%	46.9%	100.0%
		% within SN-uni/bilat	50.0%	53.8%	45.5%	49.2%
		% of Total	4.6%	21.5%	23.1%	49.2%
		% within grupaBINARNO	9.2%	40.0%	50.8%	100.0%
		% within SN-uni/bilat	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	9.2%	40.0%	50.8%	100.0%

$\chi^2 = 0.411$ (Likelihood Ratio, $LI = 0.412$), $df = 2$, $p > 0.05$; Cramer's $V = 0.080$, $p > 0.05$

Tabela 19. Maksimalna hiperehogenost SN (SN-max) u grupama PB+ D+, PB+ D- i u kontrolnoj grupi

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	Kontrolna (n=34)	PB+ D- (n=32)	PB+ D+ (n=33)		
SN-max (cm ²)	0.15 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.01	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. **

** $p < 0.01$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane), mean ± SE

Maksimalna vrednost hiperehogenosti SN je iznosila 0,28cm² u grupi PB+ D+ i 0,27cm² u grupi PB+ D- i bila je visoko statistički značajno veća u obe grupe pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj je maksimalna vrednost hiperehogenosti SN iznosila 0,15cm². Nije postojala statistički značajna razlika u vrednosti maksimalne hiperehogenosti SN između dve grupe pacijenata sa PB (Tabela 19).

DIJAMETAR DESNE LATERALNE KOMORE (LK-D, mm)

Tabela 20. Dijametar LK-D; Grupa PB+ D+

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	16	48.5
Preko 20	17	51.5

Tabela 21. Dijametar LK-D; Grupa PB+ D-

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	24	75.0
Preko 20	8	25.0

Tabela 22. Dijametar LK-D; Kontrolna grupa

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	27	79.4
Preko 20	7	20.6

DIJAMETAR LEVE LATERALNE KOMORE (LK-L, mm)

Tabela 23. Dijametar LK-L; Grupa PB+ D+

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	17	51.5
Preko 20	16	48.5

Tabela 24. Dijametar LK-L; Grupa PB+ D-

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	24	75.0
Preko 20	8	25.0

Tabela 25. Dijametar LK-L; Kontrolna grupa

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procenat
Do 20	29	85.3
Preko 20	5	14.7

Dijametar komorskog sistema procenjivan je merenjem dijametara treće- i lateralnih moždanih komora.

Dilataciju desne lateralne komore (LK-D) preko 20mm imalo je 51,5% pacijenata u grupi PB+ D+, 25% pacijenata u grupi PB+ D- i 20,6% pacijenata u kontrolnoj grupi (Tabele 20, 21 i 22).

Dilataciju leve lateralne komore (LK-L) imalo je 48,5% pacijenata (16/33) u grupi PB+ D+, 8/32 pacijenta (25%) u grupi PB+ D- i samo 5 ispitanika (14,7%) u kontrolnoj grupi (Tabele 23, 24 i 25).

Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti dilatacije LK-D u grupi PB+ D+ u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,05$; Tabela 26), kao i u učestalosti dilatacije LK-L u grupi PB+ D+ u poređenju sa ostale dve grupe ($p < 0,05$; Tabela 27).

Dilatacija treće moždane komore (TK) preko 10mm, utvrđena je kod 45,5% (15/33) pacijenata u grupi PB+ D+, kod 28,1% (9/32) pacijenata u grupi PB+ D- i kod 8,8% ispitanika u kontrolnoj grupi (Tabele 28, 29 i 30).

Postojala je visoko statistički značajna razlika u učestalosti dilatacije TK u grupi PB+ D+ u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$; Tabela 31).

Tabela 26. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti dilatacije LK-D između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

			LK-D (mm)		Total
			do 20	preko 20	
grupa	PB+ D+	Count	16	17	33
		% within grupa	48.5%	51.5%	100.0%
		% within LKD dilat	23.9%	53.1%	33.3%
	PB+ D-	Count	24	8	32
		% within grupa	75.0%	25.0%	100.0%
		% within LKD dilat	35.8%	25.0%	32.3%
	kontrolna	Count	27	7	34
		% within grupa	79.4%	20.6%	100.0%
		% within LKD dilat	40.3%	21.9%	34.3%
Total	Count	67	32	99	
	% within grupa	67.7%	32.3%	100.0%	
	% within LKD dilat	100.0%	100.0%	100.0%	

$$\chi^2 = 8.481, df = 2, p < 0.05^*; \text{Cramer's } V = 0.293, p < 0.05^*$$

Tabela 27. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti dilatacije LK-L između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

			LK-L (mm)		Total
			do 20	preko 20	
grupa	PB+ D+	Count	17	16	33
		% within grupa	51.5%	48.5%	100.0%
		% within LVL dilat.	24.3%	55.2%	33.3%
	PB+ D-	Count	24	8	32
		% within grupa	75.0%	25.0%	100.0%
		% within LVL dilat.	34.3%	27.6%	32.3%
	kontrolna	Count	29	5	34
		% within grupa	85.3%	14.7%	100.0%
		% within LVL dilat.	41.4%	17.2%	34.3%
Total		Count	70	29	99
		% within grupa	70.7%	29.3%	100.0%
		% within LVL dilat.	100.0%	100.0%	100.0%

$$\chi^2 = 9.646, df = 2, p < 0.05^*; \text{Cramer's } V = 0.312, p < 0.05^*$$

DIJAMETAR III MOŽDANE KOMORE (TK, mm)

Tabela 28. Dijametar TK; Grupa PB+ D+

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procentat
Do 10	18	54.5
Preko 10	15	45.5

Tabela 29. Dijametar TK; Grupa PB+ D-

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procentat
Do 10	23	71.9
Preko 10	9	28.1

Tabela 30. Dijametar TK; Kontrolna grupa

Nalaz (mm)	Frekvencija	Procentat
Do 10	31	91.2
Preko 10	3	8.8

Tabela 31. Testiranje značajnosti razlika u učestalosti dilatacije TK između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

			TK (mm)		Total
			do 10	preko 10	
grupa	PB+ D+	Count	18	15	33
		% within grupa	54.5%	45.5%	100.0%
		% within TK dilat.	25.0%	55.6%	33.3%
	PB+ D-	Count	23	9	32
		% within grupa	71.9%	28.1%	100.0%
		% within TK dilat.	31.9%	33.3%	32.3%
	kontrolna	Count	31	3	34
		% within grupa	91.2%	8.8%	100.0%
		% within TK dilat.	43.1%	11.1%	34.3%
Total		Count	72	27	99
		% within grupa	72.7%	27.3%	100.0%
		% within TK dilat.	100.0%	100.0%	100.0%

$$\chi^2 = 11.346, df=2, p<0.01^{**}; \text{Cramer's } V=0.339, p<0.01^{**}$$

Tabela 32. Poređenje srednje vrednosti dijametara komorskog sistema (LK-D, LK-L i TK) između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	Kontrolna (n=34)	PB+ D- (n=32)	PB+ D+ (n=33)		
LK-D (mm)	16.83±0.396	18.10±0.393	19.35±0.381	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. **
LK-L (mm)	16.54±0.470	18.28±0.430	19.25±0.345	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D- > Kontr. *
TK (mm)	5.47±0.393	7.83±0.457	8.57±0.448	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D- > Kontr. **

** p<0.01, * p<0.05, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey)

Srednja vrednost dijametra LK-D u grupi PB+ D+ iznosila je 19,35mm i bila je visoko statistički značajano veća u poređenju sa kontrolnom grupom (p<0,01) u kojoj je srednja vrednost dijametra LK-D iznosila 16,83mm, dok nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima dijametra

LK-D između grupa PB+ D- (18,10mm) i kontrolne grupe, kao ni između grupa PB+D+ i PB+ D- ($p>0,05$, Tabela 32).

Postojala je takođe statistički značajna razlika između srednje vrednosti dijametra leve lateralne komore (LK-L) koja je u grupi PB+ D+ iznosila 19,25mm, 18,28mm u grupi PB+ D- i kontrolne grupe u kojoj je srednja vrednost dijametra TK iznosila 16,54mm

(PB+ D+ vs. kontrolna grupa, $p<0,01$; PB+ D- vs. kontrolna grupa, $p<0,05$) (Tabela 32).

Srednja vrednost dijametra TK u grupi PB+ D+ (8,57mm) bila je visoko statistički značajno veća ($p<0,01$) u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj je srednja vrednost dijametra TK iznosila 5,47mm.

Postojala je takođe i visoko statistički značajna razlika između srednje vrednosti dijametra TK u grupi PB+ D- (7,83mm) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika ($p<0,01$, Tabela 32).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima dijametara TK između dve grupe pacijenata sa PB ($p>0,05$, Tabela 32).

Tabela 33. Ispitivanje povezanosti ehogenosti rafe i pola

		RAFE (EHOGENOST)		
		Patološka	Normalna	Total
Pol	Muški	19	30	49
	Ženski	18	32	50
Total		37	62	99

$\chi^2 = 0.081$ (Continuity Correction, CC= 0.006), df =1,
Cramer's V=0.029, $p>0.05$

Tabela 34. Testiranje povezanosti ehogenosti rafe i prisustva depresije

		DEPRESIJA		
		Nemaju	Imaju	Total
Rafe	Patološka	12	25	37
	Normalna	54	8	62
Total		66	33	99

$\chi^2 = 31.159$ (Continuity Correction, CC= 28.747), df =1,
Cramer's V=0.561, $p<0.01$

Tabela 35. Ispitivanje povezanosti ehogenosti rafe i stadijuma depresije

		Stadijum depresije				Total
		Nemaju	Lakši	Srednje težak	Težak	
Rafe	Patološki	12	11	9	5	37
	Normalan	54	8	0	0	62
Total		66	19	9	5	99

$\chi^2 = 37.264$ (Likelihood Ratio, LI= 42.411), df = 3,
Cramer's V=0.614, p<0.01

Nije pokazano postojanje povezanosti između ehogenosti rafe i pola ispitanika ($p > 0.05$; Cramer's V=0.029, Tabela 33).

Sa druge strane, postojala je visoko statistički značajna korelacija između ehogenosti rafe i prisustva depresije ($p < 0.01$; Cramer's V=0.561, Tabela 34), kao i između stepena ehogenosti rafe i stadijuma depresije ($p < 0.01$; Cramer's V=0.614, Tabela 35).

Tabela 36. Testiranje povezanosti ehogenosti rafe i ranije anamneze depresije

		Anamneza depresije		
		Nemaju	Imaju	Total
Rafe	Patološki	14	23	37
	Normalan	56	6	62
Total		70	29	99

$\chi^2 = 30.818$ (Continuity Correction, CC= 28.336), df =1,
Cramer's V=0.558, p<0.01

Tabela 37. Testiranje povezanosti prisustva depresije i pola među grupama PB+ D+ i PB+ D-

		POL		Total
		ŽENE	MUŠKARCI	
PB+	Depresija+	10	15	25
	Depresija-	4	4	8
Total		14	19	33

$\chi^2 = 0.248$ (Continuity Correction, CC= 0.008), df =1,
Cramer's V=0.087, p>0.05

Tabela 38. Testiranje povezanosti prisustva aktuelne depresivne epizode i ranije anamneze depresije među grupama PB+ D+ I PB+ D-

		Anamneza depresije		
		Nemaju	Imaju	Total
PB+	Depresija +	10	15	25
	Depresija -	3	5	8
Total		13	20	33

$\chi^2 = 0.016$ (Continuity Correction, CC= 0.000), df =1,
Cramer's V=0.022, p>0.05

Pokazano je postojanje povezanosti prisustva patološke ehogenosti rafe (gradus 0) i ranije anamneze depresije (Cramer's V=0.558, p<0.01; Tabela 36).

Nije pokazano postojanje povezanosti depresije sa polom ispitanika (Cramer's V=0.087, p>0.05; Tabela 37), kao ni povezanost alutelne depresije i ranije anamneze depresije (Cramer's V=0.022, p>0.05; Tabela 38).

Tabela 39. Poređenje među grupama pacijenata sa i bez ranije anamneze depresije; T-test nezavisni uzorci

Varijabla	Grupa		p-vrednost
	Nisu imali (n=70)	Imali (n=29)	
Trajanje bolesti	2.66 ± 3.228	4.53 ± 4.090	p<0.05*
UPDRS	14.39 ± 12.974	22.83 ± 17.795	p<0.05*
HY	1.16 ± 1.028	1.72 ± 1.169	p<0.05*
BDI	7.06 ± 5.042	16.24 ± 9.624	p<0.01**
Starost	63.84 ± 6.178	65.41 ± 5.138	p>0.05
MMSE	27.90 ± 1.105	26.28 ± 1.437	p<0.01**
SN max	0.213 ± 0.071	0.278 ± 0.085	p<0.01**
SN-D	0.193 ± 0.073	0.249 ± 0.093	p<0.01**
SN-L	0.172 ± 0.061	0.200 ± 0.071	p>0.05
LK-D	17.28 ± 2.036	20.01 ± 2.321	p<0.01**
LK-L	17.206 ± 2.357	19.938 ± 2.299	p<0.01**
TK	6.36 ± 2.183	9.44 ± 2.956	p<0.01**
ROI A MD	0.821 ± 0.070	0.905 ± 0.072	p<0.01**
ROI B MD	0.819 ± 0.069	0.903 ± 0.069	p<0.01**
ROI C MD	0.818 ± 0.069	0.904 ± 0.073	p<0.01**
ROI A FA	0.635 ± 0.120	0.490 ± 0.132	p<0.01**
ROI B FA	0.632 ± 0.119	0.489 ± 0.132	p<0.01**
ROI C FA	0.628 ± 0.125	0.471 ± 0.133	p<0.01**

Pacijenti koji su imali pozitivnu raniju anamnezu depresije su u poređenju sa pacijentima bez ranije anamneze depresije imali značajno duže trajanje PB kao i značajno više skorove na UPDRS i HY skalama ($p < 0,05$ za sve varijable; Tabela 39). Pacijenti sa pozitivnom ranijom anamnezom depresije su imali visoko statistički značajno više skorove na BDI skali ($p < 0,01$), kao i značajno niže MMSE skorove ($p < 0,01$; Tabela 39).

Pacijenti sa ranijom anamnezom depresije su imali dilataciju komorskog sistema obzirom na prisustvo značajno većih dijametara LK-D, LK-L i TK ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 39).

Maksimalna vrednost hiperehogenosti SN (SN max) kao i vrednost hiperehogene zone SN desno (SN-D) bile su značajno veće u grupi pacijenata sa ranijom anamnezom depresije ($p < 0,01$).

Registrovane su statistički značajno više vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta (MD) u svim ROI pozicioniranim u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, ROI B i ROI C), kao i statistički značajno niže vrednosti frakcionisane anizotropije (FA) u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabela 39).

Tabela 40. Poređenje patološke i normalne ehogenosti rafe (gradus 0 vs. gradus 1) unutar grupe PB+ D+; T-test nezavisni uzorci

Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patološki (n=25)	Normalan (n=8)	
Trajanje bolesti	5.22 ± 0.751	3.69 ± 0.688	p>0.05
Godina početka bolesti	59.20 ± 0.512	56.88 ± 2.117	p>0.05
UPDRS	26.12 ± 2.533	20.50 ± 1.615	p>0.05
HY	2.10 ± 0.141	1.69 ± 0.162	p>0.05
BDI	20.92 ± 1.273	13.38 ± 0.460	p<0.01**
Starost	64.36 ± 0.892	60.63 ± 2.732	p>0.05
Edukacija	12.88 ± 0.498	12.88 ± 0.875	p>0.05
MMSE	26.40 ± 0.245	27.88 ± 0.125	p<0.01**
SN max	0.297 ± 0.011	0.24 ± 0.017	p<0.05*
SN-D	0.267 ± 0.014	0.2 ± 0.026	p<0.05*
SN-L	0.208 ± 0.015	0.201 ± 0.016	p>0.05
LK-D	20.07 ± 0.400	17.13 ± 0.295	p<0.01**
LK-L	19.896 ± 0.364	17.238 ± 0.244	p<0.01**
TK	9.40 ± 0.472	6.00 ± 0.378	p<0.01**
ROI A MD	0.957 ± 0.001	0.848 ± 0.002	p<0.01**
ROI B MD	0.949 ± 0.001	0.849 ± 0.002	p<0.01**
ROI C MD	0.952 ± 0.001	0.848 ± 0.002	p<0.01**
ROI A FA	0.376 ± 0.002	0.596 ± 0.002	p<0.01**
ROI B FA	0.375 ± 0.001	0.597 ± 0.001	p<0.01**
ROI C FA	0.374 ± 0.002	0.592 ± 0.002	p<0.01**

Pacijenti koji su unutar grupe PB+ D+ imali patološku ehogenost rafe (gradus 0) su u poređenju sa onima sa normalnom ehogenošću rafe (gradus 1) imali statistički značajno više skorove na BDI skali ($p < 0,01$; Tabela 40), kao i značajno niže skorove na MMSE testu ($p < 0,01$). Ova grupa pacijenata je imala i značajnu dilataciju komorskog sistema, tj. značajno veće dijemetre LK-D, LK-L i TK ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 40).

Pacijenti u grupi PB+ D+ sa patološkom ehogenošću rafe su imali značajno više vrednosti MD u svim ROI u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C), kao i statistički značajno niže vrednosti FA u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabela 40). Ovi pacijenti su takođe imali značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA u ROI pozicioniranim u predelu SN obostrano ($p < 0,01$ za obe varijable obostrano; Tabela 41). Takođe, kod ovih pacijenata su registrovane povišene MD i/ili snižene FA vrednosti u orbitofrontalnoj beloj masi (OFBM) desno, temporalnoj (TBM) i parijetalnoj (PBM) beloj masi levo, kao i u posteriornim cingulatnim snopovima (PCB) obostrano (Tabela 41).

Tabela 41. Poređenje patološke i normalne ehogenosti rafe (gradus 0 vs. gradus 1) unutar grupe PB+ D+; T-test

Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patoloski (n=25)	Normalan (n=8)	
SN-D MD	0.825 ± 0.001	0.782 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$
SN-L MD	0.822 ± 0.001	0.780 ± 0.002	$p < 0.01^{**}$
SN-D FA	0.325 ± 0.002	0.488 ± 0.005	$p < 0.01^{**}$
SN-L FA	0.334 ± 0.002	0.493 ± 0.005	$p < 0.01^{**}$
OFBM-D FA	0.316 ± 0.001	0.323 ± 0.002	$p < 0.01^{**}$
TBM-L MD	0.772 ± 0.001	0.762 ± 0.006	$p < 0.01^{**}$
PBM-L FA	0.443 ± 0.003	0.432 ± 0.004	$p < 0.05^*$
PCB-D MD	0.845 ± 0.001	0.852 ± 0.002	$p < 0.01^{**}$
PCB-L MD	0.785 ± 0.002	0.793 ± 0.003	$p < 0.05^*$
PCB-D FA	0.321 ± 0.002	0.314 ± 0.002	$p < 0.05^*$

Poređenjem pacijenata sa patološkom i normalnom ehogenošću rafe unutar grupe PB+ D-, utvrđeno je da pacijenti sa patološkim nalazom rafe (gradus 0) imaju statistički značajno više skorove na BDI, UPDRS i HY skalama ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 40), kao i značajno niže skorove na MMSE testu ($p < 0,01$). Pacijenti sa gradusom 0 rafe unutar grupe PB+ D- su bili

značajno stariji i imali značajno duže trajanje PB u poređenju sa onima sa normalnom ehogenošću rafe ($p < 0,01$ za obe varijable; Tabela 42).

Ova grupa pacijenata je imala i značajnu dilataciju komorskog sistema, tj. značajno veće dijemetre LK-D, LK-L i TK ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 42).

Pacijenti u grupi PB+ D- sa patološkom ehogenošću rafe su imali značajno više vrednosti MD u svim ROI u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C), kao i statistički značajno niže vrednosti FA u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabela 42).

Pacijenti sa patološkom ehogenošću rafe unutar grupe PB+ D- su u poređenju sa onima sa normalnom ehogenošću rafe imali značajno više vrednosti MD i značajno niže FA vrednost u ROI pozicioniranim u predelu SN obostrano ($p < 0,01$ za obe varijable obostrano; Tabela 43).

Tabela 42. Poređenje patološke i normalne ehogenosti rafe (gradus 0 vs. gradus 1) unutar grupe PB+ D-; T-test nezavisni uzorci

Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patoloski (n=8)	Normalan (n=24)	
Trajanje bolesti	8.69 ± 1.372	3.69 ± 0.404	$p < 0.01^{**}$
UPDRS	40.38 ± 2.521	21.50 ± 1.423	$p < 0.01^{**}$
HY	2.81 ± 0.091	1.79 ± 0.095	$p < 0.01^{**}$
BDI	9.50 ± 0.189	5.50 ± 0.346	$p < 0.01^{**}$
Starost	70.25 ± 1.411	64.54 ± 1.058	$p < 0.01^{**}$
MMSE	25.38 ± 0.183	28.33 ± 0.187	$p < 0.01^{**}$
SN max	0.336 ± 0.015	0.246 ± 0.012	$p < 0.01^{**}$
SN-D	0.331 ± 0.018	0.22 ± 0.015	$p < 0.01^{**}$
LK-D	21.23 ± 0.308	17.06 ± 0.283	$p < 0.01^{**}$
LK-L	21.738 ± 0.332	17.125 ± 0.299	$p < 0.01^{**}$
TK	11.55 ± 0.268	6.58 ± 0.316	$p < 0.01^{**}$
ROI A MD	0.922 ± 0.001	0.808 ± 0.002	$p < 0.01^{**}$
ROI B MD	0.926 ± 0.001	0.805 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$
ROI C MD	0.927 ± 0.001	0.804 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$
ROI A FA	0.551 ± 0.001	0.660 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$
ROI B FA	0.549 ± 0.001	0.657 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$
ROI C FA	0.446 ± 0.001	0.655 ± 0.001	$p < 0.01^{**}$

Ova podgrupa pacijenata je takođe imala statistički značajno niže vrednosti FA u talamičkim ROI obostrano ($p < 0,01$ za obe varijable obostrano; Tabela 43), dok nije utvrđeno postojanje razlika u MD i FA vrednostima u drugim ispitivanim ROI.

Tabela 43. Poređenje patološke i normalne ehogenosti rafe (gradus 0 vs. gradus 1) unutar grupe PB+ D-; T-test

Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patološki (n=8)	Normalan (n=24)	
SN-D MD	0.825 ± 0.001	0.789 ± 0.001	p<0.01**
SN-L MD	0.826 ± 0.001	0.789 ± 0.001	p<0.01**
SN-D FA	0.402 ± 0.002	0.488 ± 0.004	p<0.01**
SN-L FA	0.398 ± 0.005	0.494 ± 0.003	p<0.01**
TAL-D FA	0.404 ± 0.001	0.443 ± 0.002	p<0.01**
TAL-L FA	0.403 ± 0.001	0.437 ± 0.003	p<0.01**

Tabela 44. Poređenje pacijenata sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0) među grupama PB+ D+ i PB+ D-; T-test nezavisni uzorci

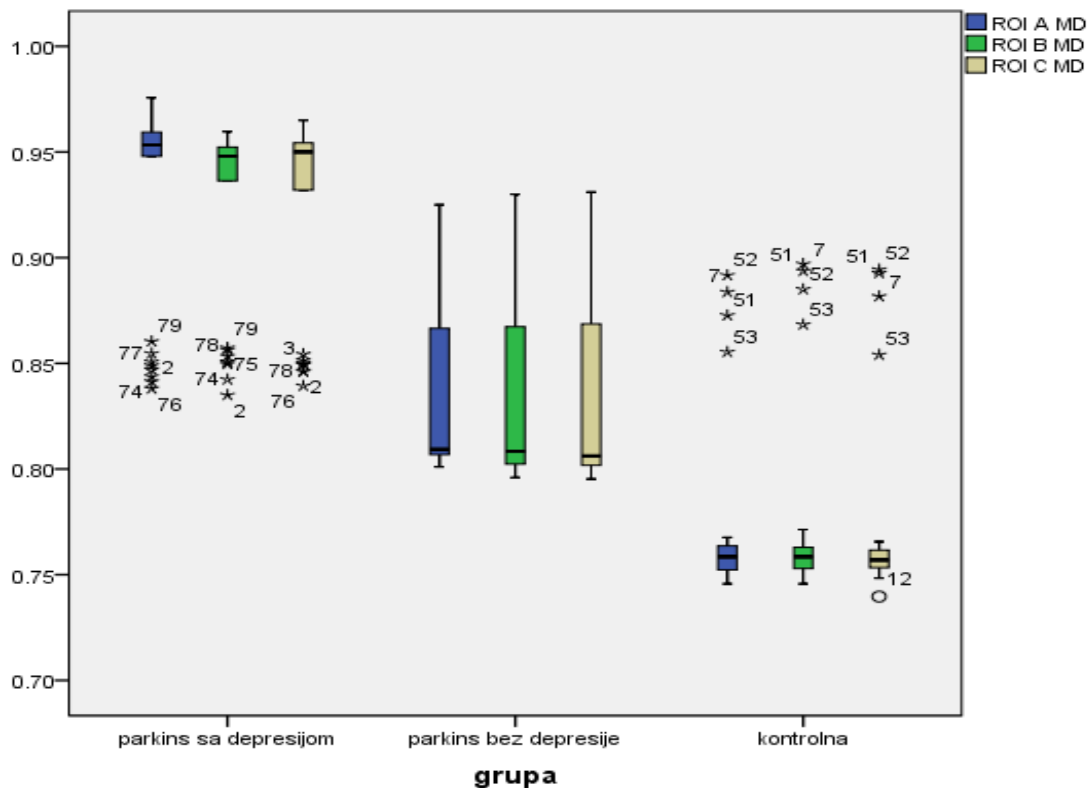
Varijabla	Grupa		p-vrednost
	PB+ D+ (n=25)	PB+ D- (n=8)	
Trajanje bolesti	5.22 ± 3.756	8.69 ± 3.882	p<0.05*
UPDRS	26.12 ± 12.663	40.38 ± 7.130	p<0.01**
HY	2.10 ± 0.707	2.81 ± 0.259	p<0.01**
BDI	20.92 ± 6.363	9.50 ± 0.535	p<0.01**
Starost	64.36 ± 4.462	70.25 ± 3.991	p<0.01**
MMSE	26.40 ± 1.225	25.38 ± 0.518	p<0.05*
SN max	0.297 ± 0.059	0.336 ± 0.043	p>0.05
SN-D	0.267 ± 0.070	0.331 ± 0.050	p<0.05*
SN-L	0.208 ± 0.075	0.200 ± 0.049	p>0.05
LK-D	20.07 ± 2.000	21.23 ± 0.871	p>0.05
LK-L	19.896 ± 1.821	21.738 ± 0.939	p<0.01**
TK	9.40 ± 2.360	11.55 ± 0.758	p<0.05*
ROI A MD	0.957 ± 0.007	0.922 ± 0.002	p<0.01**
ROI B MD	0.949 ± 0.006	0.926 ± 0.003	p<0.01**
ROI C MD	0.952 ± 0.007	0.927 ± 0.002	p<0.01**
ROI A FA	0.376 ± 0.008	0.551 ± 0.001	p<0.01**
ROI B FA	0.376 ± 0.006	0.549 ± 0.001	p<0.01**
ROI C FA	0.374 ± 0.009	0.446 ± 0.002	p<0.01**

Kada su upoređeni pacijenti sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0) u grupama PB+ D+ i PB+ D-, utvrđeno je da su pacijenti sa patološkom ehogenošću rafe u PB sa depresijom (PB+ D-) imali značajno duže trajanje bolesti (8,69 vs. 5,22 godine, $p < 0,05$; Tabela 44), da su bili značajno stariji (70,25 vs. 64,36 godina $p < 0,01$) i imali su značajno više skorove na UPDRS i HY skalama ($p < 0,01$ za obe varijable; Tabela 44).

Pacijenti sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0) u grupi PB+ D- su takođe imali izraženiju dilataciju komorskog sistema, tj. veće dijemetre LK-L ($p < 0,01$) i TK ($p < 0,05$) kao i značajno niži MMSE skor (25,38 vs. 26,4; $p < 0,05$).

Sa druge strane, pacijenti sa hipoehogenošću rafe u PB sa depresijom (PB+ D+) su imali visoko statistički značajno veće MD vrednosti u ROI A, B i C kao i statistički značajno niže FA vrednosti u svim ROI pozicioniranim u rafe ($p < 0,01$ za sve varijable u svim ROI; Tabela 44, Grafik 1).

Grafik 1. Grafički prikaz vrednosti MD (gornja slika) i FA (donja slika) u ROI A, B i C u grupama PB+ D+ i PB+ D+



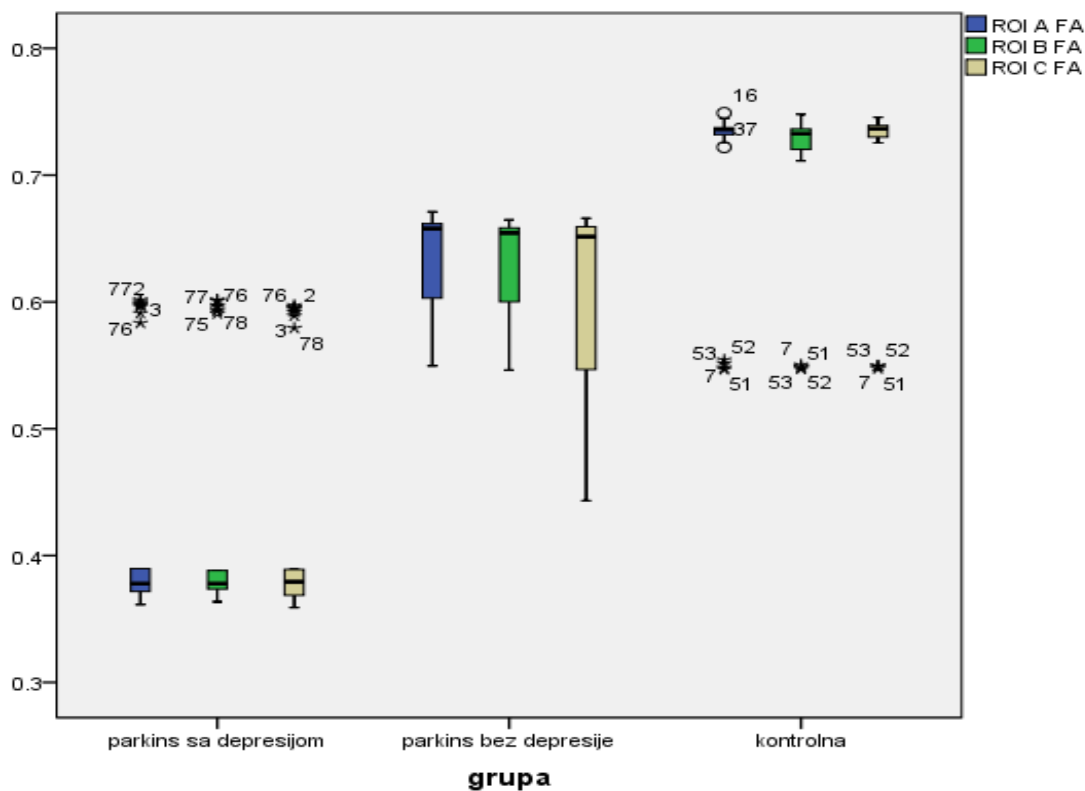


Tabela 45. Poređenje patološke (gradus 0) i normalne ehogenosti rafe (gradus 1) nezavisno od prisustva PB/depresije; T-test nezavisni uzorci

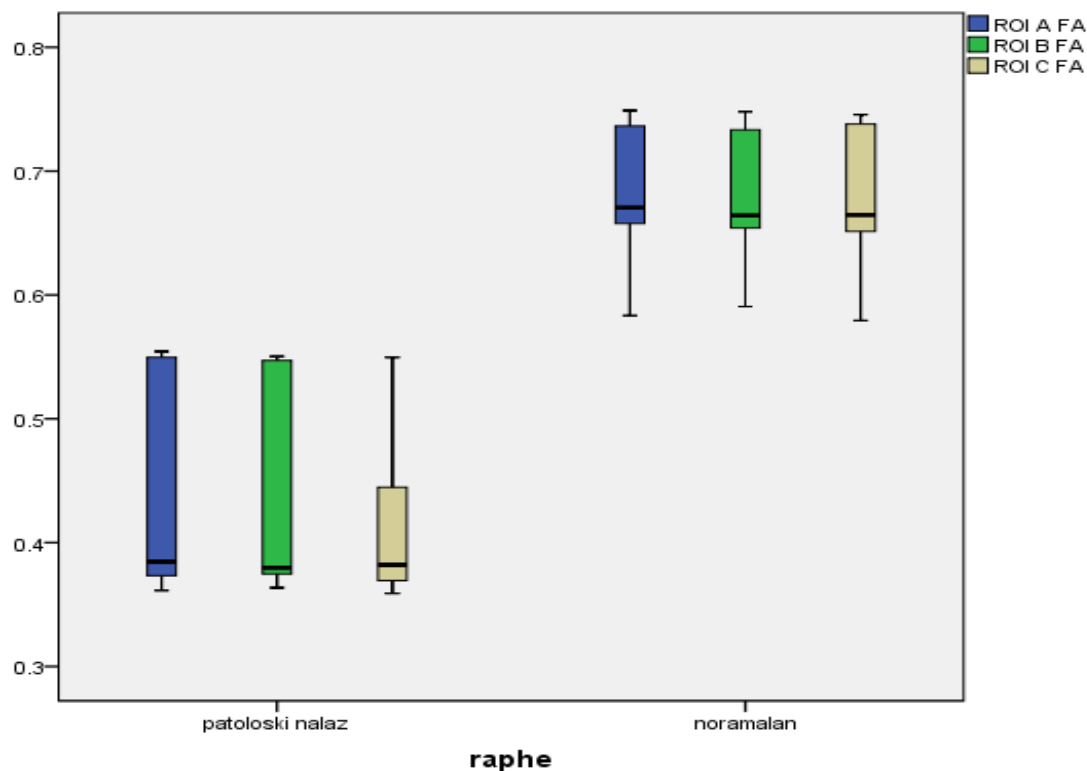
Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patološki (n=37)	Normalan (n=62)	
Trajanje bolesti	5.41 ± 4.242	1.90 ± 2.315	p<0.01**
UPDRS	26.38 ± 15.417	11.18 ± 11.474	p<0.01**
HY	2.03 ± 0.971	0.91 ± 0.947	p<0.01**
BDI	17.00 ± 7.764	5.42 ± 3.619	p<0.01**
Starost	65.76 ± 4.787	63.44 ± 6.367	p>0.05
MMSE	26.11 ± 1.149	28.21 ± 0.871	p<0.01**
SN max	0.295 ± 0.063	0.194 ± 0.066	p<0.01**
SN-D	0.270 ± 0.077	0.173 ± 0.062	p<0.01**
SN-L	0.204 ± 0.066	0.166 ± 0.060	p<0.01**
LK-D	20.35 ± 1.880	16.73 ± 1.608	p<0.01**
LK-L	20.368 ± 1.876	16.597 ± 1.933	p<0.01**
TK	9.91 ± 2.345	5.69 ± 1.596	p<0.01**
ROI A MD	0.941 ± 0.028	0.788 ± 0.034	p<0.01**
ROI B MD	0.937 ± 0.021	0.787 ± 0.034	p<0.01**
ROI C MD	0.939 ± 0.024	0.786 ± 0.033	p<0.01**
ROI A FA	0.433 ± 0.083	0.688 ± 0.051	p<0.01**
ROI B FA	0.432 ± 0.082	0.685 ± 0.049	p<0.01**
ROI C FA	0.408 ± 0.058	0.686 ± 0.053	p<0.01**

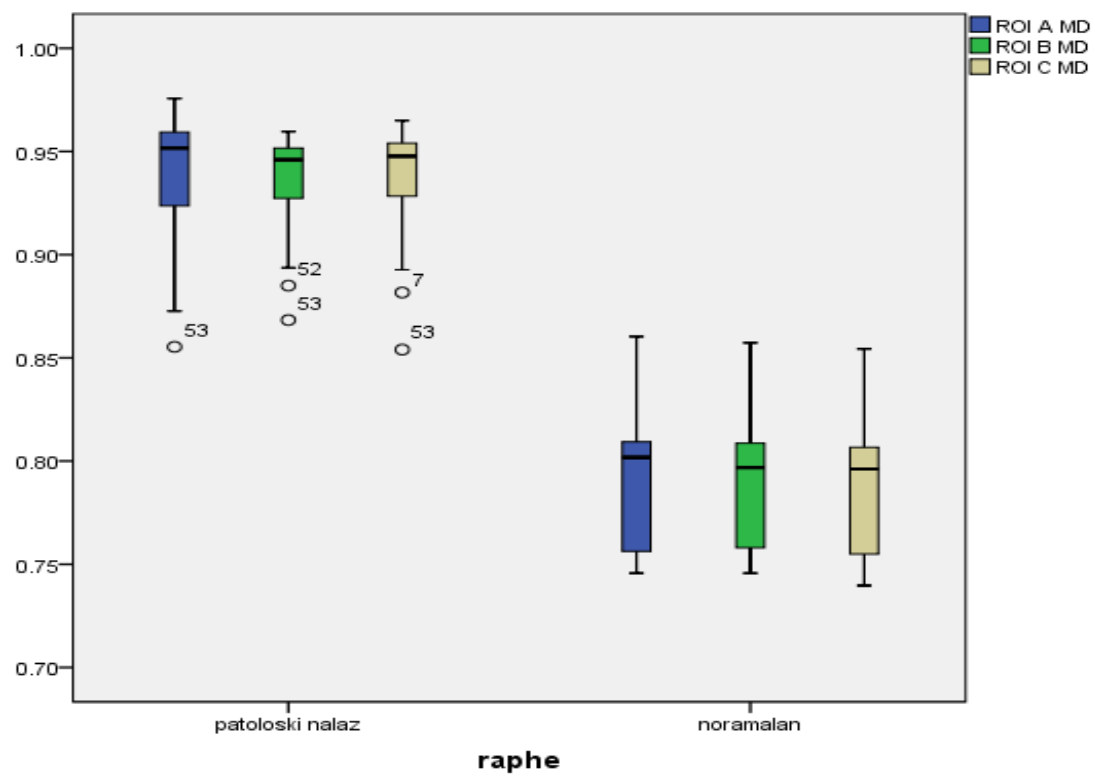
Kada su upoređeni ispitanici sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0) sa onima koji su imali normalnu ehogenost rafe (gradus1) bez obzira na prisustvo PB i/ili depresije, utvrđeno je da su ispitanici sa patološkim ultrazvučnim nalazom rafe imali značajno duže trajanje bolesti (5,41 vs. 1,9 godina; $p < 0.01$; Tabela 45), kao i značajno više skorove na UPDRS, HY i BDI skalama ($p < 0.01$ za sve varijable; Tabela 45).

Ova grupa pacijenata je imala značajno veće vrednosti SN max (0,295 vs 0.194; $p < 0.01$), značajno veće vrednosti SN-D i SN-L ($p < 0.01$ za obe varijable), kao i značajno veće dijemetre komorskog sistema (LK-D, LK-L i TK; $p < 0.01$ za sve varijable; Tabela 45).

Pacijenti sa gradusom 0 rafe imali su visoko statistički značajno više vrednosti MD u svim rafe ROI ($p < 0.01$ za ROI A, B i C, Tabela 45, Grafik 2), kao i značajno niže FA vrednosti u ROI A, B i C ($p < 0.01$ za sve ROI, Tabela 45, Grafik 2).

Grafik 2. Grafički prikaz vrednosti FA (gornja slika) i MD (donja slika) u ROI A, B i C kod pacijenata sa patološkom (gradus 0) i normalnom ehogenošću rafe (gradus 1)





5.3. DTI PODACI

Tabela 46. Poređenje MD i FA vrednosti u ROI A, ROI B i ROI C između grupa PB+D+, PB+ D- i kontrolne grupe

Varijabla	Grupa			P- vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
ROI A MD	0.930 ± 0.048	0.837 ± 0.050	0.771 ± 0.040	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
ROI B MD	0.925 ± 0.044	0.835 ± 0.053	0.772 ± 0.043	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
ROI C MD	0.927 ± 0.046	0.835 ± 0.010	0.770 ± 0.042	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
ROI A FA	0.430 ± 0.096	0.633 ± 0.048	0.714 ± 0.061	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
ROI B FA	0.429 ± 0.096	0.630 ± 0.047	0.710 ± 0.060	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
ROI C FA	0.427 ± 0.096	0.603 ± 0.092	0.714 ± 0.061	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **

** $p < 0.01$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean ± SD

Poređenjem MD i FA vrednosti u ROI A, B i C koji reprezentuju rafe, utvrđeno je da su najviše vrednosti MD postojale u sva tri ROI u grupi PB+ D+ i one su bilo statistički značajno više u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$; Tabela 46). MD vrednosti su bile statistički značajno više i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Srednje FA vrednosti, u sva tri ROI koja reprezentuju rafe, su bile najniže u grupi PB+ D+ i to je bilo visoko statistički značajno u poređenju i sa PB bez depresije i sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za obe grupe u ROI A, B i C; Tabela 46). FA vrednosti su takođe bile niže u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Tabela 47. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI između grupa PB+D+, PB+ D- i PB- D- (kontrolna grupa)

Varijabla	Grupa			P-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
SN D MD	0.815 ± 0.019	0.798 ± 0.017	0.702 ± 0.041	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
SN L MD	0.812 ± 0.019	0.799 ± 0.017	0.701 ± 0.041	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
SN D FA	0.364 ± 0.072	0.472 ± 0.044	0.628 ± 0.022	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
SN L FA	0.372 ± 0.070	0.470 ± 0.044	0.629 ± 0.021	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
CAUD D MD	0.827 ± 0.011	0.735 ± 0.011	0.630 ± 0.013	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
CAUD L MD	0.831 ± 0.010	0.736 ± 0.008	0.623 ± 0.009	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
CAUD D FA	0.322 ± 0.010	0.447 ± 0.016	0.552 ± 0.012	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
CAUD L FA	0.325 ± 0.011	0.443 ± 0.013	0.555 ± 0.012	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **

** p<0.01, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean±SD

Poređenjem MD i FA vrednosti u ROI koji reprezentuju SN desno i levo (SN D i SN L) kao i kaudatno jedro desno i levo (CAUD D, CAUD L), utvrđeno je da su najviše vrednosti MD postojale u svim ROI kako za SN tako i za CAUD obostrano u grupi PB+ D+ i one su bilo statistički značajno više u poređenju i sa grupom PB+ D- i sa kontrolnom grupom (p<0,01 za SN i CAUD obostrano; Tabela 47). MD vrednosti su bile statistički značajno više i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom (p<0.01). Srednje FA vrednosti ROI kako za SN tako i za CAUD obostrano, su bile najniže u grupi PB+ D+ i to je bilo visoko statistički značajno u poređenju i sa PB bez depresije i sa kontrolnom grupom (p<0,01 za obe grupe u ROI za SN i

CAUD obostrano; Tabela 47). FA vrednosti su takođe bile niže u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Tabela 47. Poredjenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI izmedju grupa PB+D+, PB+ D- i PB- D- (kontrolna grupa)

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
PAL D MD	0.831 ± 0.010	0.734 ± 0.010	0.628 ± 0.011	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PAL L MD	0.835 ± 0.009	0.736 ± 0.008	0.625 ± 0.009	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PAL D FA	0.327 ± 0.010	0.437 ± 0.014	0.562 ± 0.008	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
PAL L FA	0.323 ± 0.008	0.448 ± 0.014	0.557 ± 0.008	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
PUT D MD	0.837 ± 0.008	0.735 ± 0.009	0.624 ± 0.011	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PUT L MD	0.835 ± 0.009	0.738 ± 0.007	0.627 ± 0.010	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PUT D FA	0.322 ± 0.009	0.446 ± 0.010	0.552 ± 0.009	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
PUT L FA	0.325 ± 0.011	0.449 ± 0.009	0.560 ± 0.006	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
TAL D MD	0.837 ± 0.008	0.740 ± 0.005	0.624 ± 0.007	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
TAL L MD	0.836 ± 0.007	0.740 ± 0.006	0.629 ± 0.008	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
TAL D FA	0.322 ± 0.008	0.433 ± 0.020	0.540 ± 0.048	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
TAL L FA	0.327 ± 0.010	0.429 ± 0.018	0.544 ± 0.050	$p < 0.01^{**}$	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **

Poređenjem MD i FA vrednosti u parenhimskim ROI koji reprezentuju palidum obostrano (PAL D i PAL L), putamen obostrano (PUT D i PUT L) kao i talamus obostrano (TAL D i TAL L), utvrđeno je da su najviše vrednosti MD postojale u parenhimskim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL u grupi PB+ D+ i one su bilo statistički značajno više u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za parenhimske ROI za PUT, PAL i TAL obostrano; Tabela 47). MD vrednosti su bile statistički značajno više i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za sva tri ROI koji se odnose na PAL, PUT i TAL).

Srednje FA vrednosti, u svim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL, su bile najniže u grupi PB+ D+ i to je bilo visoko statistički značajno u poređenju i sa PB+ D+ i sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za obe grupe u svim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL; Tabela 47). FA vrednosti su takođe bile značajno niže u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Isti profil i odnos vrednosti MD i FA je utvrđen i u svim ostalim dole navedenim parenhimskim ROI u Tabeli 47, za prefrontalnu i orbitofrontalnu belu masu obostrano (PFBM D i L, OFBM D i L), kao i temporalnu, okcipitalnu i parijetalnu belu masu obostrano (TBM D i L, OBM D i L, PBM D i L), tako da su najviše vrednosti MD registrovane u grupi PB+ D+ u poređenju i sa grupom PB+ D- i sa kontrolnom grupom u svim ROI obostrano ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano), uz najniže registrovane FA vrednosti u svim navedenim parenhimskim ROI obostrano takođe u grupi PB+ D+ u poređenju sa ostale 2 grupe ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano; Tabela 47).

Značajno više vrednosti MD i značajno niže FA vrednosti su registrovane i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom u svim navedenim parenhimskim ROI obostrano ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano, Tabela 47).

Tabela 47. Poredjenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI izmedju grupa PB+D+, PB+ D- i PB- D- (kontrolna grupa)

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
PFBM D MD	0.834 ± 0.008	0.736 ± 0.008	0.633 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PFBM L MD	0.836 ± 0.008	0.738 ± 0.006	0.633 ± 0.007	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
PFBM D FA	0.322 ± 0.006	0.442 ± 0.014	0.558 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
PFBM L FA	0.328 ± 0.008	0.437 ± 0.013	0.559 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
OFBM D MD	0.843 ± 0.005	0.742 ± 0.006	0.619 ± 0.006	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
OFBM L MD	0.839 ± 0.006	0.741 ± 0.006	0.623 ± 0.009	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
OFBM D FA	0.318 ± 0.006	0.441 ± 0.008	0.556 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
OFBM L FA	0.320 ± 0.007	0.442 ± 0.008	0.561 ± 0.005	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **

** p<0.01, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean±SD

Tabela 47. Poredjenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI izmedju grupa PB+D+, PB+ D- i PB- D- (kontrolna grupa)

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
TBM D MD	0.770 ± 0.009	0.623 ± 0.002	0.624 ± 0.003	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
TBM L MD	0.770 ± 0.010	0.623 ± 0.002	0.624 ± 0.009	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
TBM D FA	0.444 ± 0.016	0.548 ± 0.002	0.547 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
TBM L FA	0.452 ± 0.009	0.547 ± 0.002	0.547 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
OBM D MD	0.776 ± 0.008	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
OBM L MD	0.773 ± 0.009	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
OBM D FA	0.446 ± 0.010	0.548 ± 0.003	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
OBM L FA	0.435 ± 0.009	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
PBM D MD	0.776 ± 0.008	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
PBM L MD	0.776 ± 0.008	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
PBM D FA	0.433 ± 0.008	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
PBM L FA	0.440 ± 0.014	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **

** $p < 0.01$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean ± SD

DTI traktografijom je utvrđeno da nije postojala razlika u MD i FA vrednostima u KST obostrano, što je očekivani nalaz obzirom da je ovaj trakt izabran kao kontrolni obzirom da se u njemu primarno ne očekuju promene u PB i depresiji ($p > 0,05$ za MD i FA vrednosti u KST obostrano; Tabela 48).

Nisu takođe utvrđene razlike ni u MD i FA vrednostima u donjem longitudinalnom fascikulusu (ILF) ($p > 0,05$ za MD i FA vrednosti u ILF obostrano; Tabela 48).

Značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA koeficijenta su detektovane u gornjem longitudinalnom fascikulusu (SLF) u obe grupe pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika ($p < 0,01$ za SLF obostrano; Tabela 48).

Tabela 48. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim traktovima bele moždane mase, između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
KST D MD	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p>0.05	
KST L MD	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p>0.05	
KST D FA	0.548 ± 0.003	0.548 ± 0.002	0.549 ± 0.003	p>0.05	
KST L FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p>0.05	
ILF D MD	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.001	0.624 ± 0.001	p>0.05	
ILF L MD	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p>0.05	
ILF D FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p>0.05	
ILF L FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.001	0.548 ± 0.002	p>0.05	
SLF D MD	0.834 ± 0.008	0.736 ± 0.008	0.633 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
SLF L MD	0.839 ± 0.007	0.732 ± 0.007	0.629 ± 0.006	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
SLF D FA	0.322 ± 0.006	0.442 ± 0.014	0.558 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
SLF L FA	0.325 ± 0.007	0.441 ± 0.011	0.562 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **

** $p < 0.01$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean±SD

Značajno više MD i značajno niže FA vrednosti su postojale i u sledećim traktovima bele moždane mase: uncinatusu obostrano (UNC), kao i genu (GEN) i splenijumu (SPL) corpus callosuma u grupama PB+ D+ i PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za uncinatus obostrano; $p < 0,01$ za GEN i SPL; Tabela 48).

Najviše vrednosti MD i najniže vrednosti FA su u svim navedenim traktovima registrovane u grupi PB+ D+ ($p < 0,01$ u poređenju sa grupama PB+ D- i kontrolnom grupom).

Tabela 48. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim traktovima bele moždane mase, između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

Varijabla	Grupa			P- vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
UNC D MD	0.772 ± 0.008	0.623 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
UNC L MD	0.775 ± 0.008	0.623 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
UNC D FA	0.444 ± 0.016	0.547 ± 0.002	0.547 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
UNC L FA	0.441 ± 0.013	0.547 ± 0.002	0.547 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
GEN MD	0.845 ± 0.005	0.740 ± 0.007	0.625 ± 0.006	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
GEN FA	0.320 ± 0.006	0.428 ± 0.008	0.568 ± 0.007	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
SPL MD	0.781 ± 0.008	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D- **
SPL FA	0.431 ± 0.010	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **

** $p < 0.01$, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean ± SD

Značajno više vrednosti MD i značajno niže FA vrednosti su utvrđene i u sledećim traktovima: anteriornoj (ACB) i posteriornoj (PCB) cingulatnoj petlji obostrano, kao i u fornixu (FOR) obostrano u grupama PB+ D+ i PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za sva tri trakta obostrano; Tabela 48).

Najviše vrednosti MD i najniže vrednosti FA su u svim navedenim traktovima registrovane u grupi PB+ D+ ($p < 0,01$ u poređenju sa grupama PB+ D- i kontrolnom grupom).

Tabela 48. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim traktovima bele moždane mase, između grupa PB+ D+, PB+ D- i kontrolne grupe

Varijabla	Grupa			p-vrednost	Pairwise comparison
	PB+ D+ (n=33)	PB+ D- (n=32)	PB- D- (n=34)		
ACB D MD	0.839 ± 0.006	0.741 ± 0.008	0.628 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
ACB L MD	0.787 ± 0.008	0.634 ± 0.010	0.544 ± 0.008	p<0.01**	PB+ D- > Kontr. ** PB+ D+ > Kontr. ** PB+D+ > PB+D- **
ACB D FA	0.321 ± 0.006	0.431 ± 0.013	0.559 ± 0.009	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
ACB L FA	0.425 ± 0.009	0.529 ± 0.011	0.609 ± 0.012	p<0.01**	PB+ D- < Kontr. ** PB+ D+ < Kontr. ** PB+D+ < PB+D- **
PCB D MD	0.847 ± 0.006	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+D- **
PCP L MD	0.787 ± 0.010	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+ D **
PCP D FA	0.319 ± 0.008	0.547 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
PCP L FA	0.420 ± 0.010	0.548 ± 0.001	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
FOR D MD	0.781 ± 0.008	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+D- **
FOR L MD	0.779 ± 0.009	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ > Kontr. ** PB+ D+ > PB+D- **
FOR D FA	0.439 ± 0.012	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **
FOR L FA	0.428 ± 0.007	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p<0.01**	PB+ D+ < Kontr. ** PB+ D+ < PB+ D- **

** p<0.01, ANOVA + Post-hoc pairwise comparison (Tamhane ili Tukey), mean±SD

Kada su upoređene MD i FA vrednosti u svim ispitivanim parenhimskim ROI i svim traktovima bele moždane mase, utvrđeno je da su pacijenti koji su imali patološki ultrazvučni nalaz rafe (gradus 0) u poređenju sa onima sa rafe gradusom 1 imali statistički značajno više vrednosti MD i statistički značajno niže vrednosti FA koeficijenta u svim ispitivanim parenhimskim ROI i svim traktovima bele mase sem u KST D i L (kontrolni trakt) i ILF obostrano (p<0,01 za sve parenhimske ROI i sve traktove bele mase; Tabela 49).

Tabela 49. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI i traktovima bele mase između patološke i normalne ehogenosti rafe bez obzira na prisustvo PB/depresije; T-test nezavisni uzorci

Varijabla	RAFE		p-vrednost
	Patološki (n=37)	Normalan (n=62)	
SN D MD	0.823 ± 0.006	0.739 ± 0.051	p<0.01**
SN L MD	0.822 ± 0.006	0.739 ± 0.051	p<0.01**
SN D FA	0.369 ± 0.082	0.562 ± 0.072	p<0.01**
SN L FA	0.374 ± 0.077	0.562 ± 0.073	p<0.01**
CAUD D MD	0.785 ± 0.068	0.697 ± 0.072	p>0.05
CAUD L MD	0.788 ± 0.068	0.694 ± 0.077	p<0.01**
CAUD D FA	0.373 ± 0.080	0.482 ± 0.081	p<0.01**
CAUD L FA	0.375 ± 0.081	0.482 ± 0.081	p<0.01**
PAL D MD	0.789 ± 0.068	0.695 ± 0.074	p<0.01**
PAL L MD	0.791 ± 0.068	0.695 ± 0.077	p<0.01**
PAL D FA	0.376 ± 0.080	0.484 ± 0.084	p<0.01**
PAL L FA	0.374 ± 0.082	0.485 ± 0.082	p<0.01**
PUT D MD	0.791 ± 0.073	0.694 ± 0.076	p<0.01**
PUT L MD	0.793 ± 0.069	0.696 ± 0.075	p<0.01**
PUT D FA	0.373 ± 0.082	0.484 ± 0.080	p<0.01**
PUT L FA	0.377 ± 0.081	0.487 ± 0.082	p<0.01**
TAL D MD	0.794 ± 0.070	0.696 ± 0.078	p<0.01**
TAL L MD	0.793 ± 0.069	0.698 ± 0.075	p<0.01**
TAL D FA	0.349 ± 0.042	0.483 ± 0.082	p<0.01**
TAL L FA	0.353 ± 0.039	0.483 ± 0.084	p<0.01**
PFBM D MD	0.791 ± 0.069	0.699 ± 0.071	p<0.01**
PFBM L MD	0.792 ± 0.069	0.700 ± 0.073	p<0.01**
PFBM D FA	0.372 ± 0.079	0.484 ± 0.083	p<0.01**
PFBM L FA	0.376 ± 0.078	0.483 ± 0.083	p<0.01**
OFBM D MD	0.797 ± 0.075	0.695 ± 0.081	p<0.01**
OFBM L MD	0.795 ± 0.071	0.696 ± 0.079	p<0.01**
OFBM D FA	0.369 ± 0.084	0.481 ± 0.082	p<0.01**
OFBM L FA	0.372 ± 0.083	0.484 ± 0.085	p<0.01**
TBM D MD	0.724 ± 0.071	0.642 ± 0.048	p<0.01**
TBM L MD	0.724 ± 0.071	0.642 ± 0.047	p<0.01**
TBM D FA	0.477 ± 0.051	0.534 ± 0.035	p<0.01**
TBM L FA	0.482 ± 0.047	0.535 ± 0.030	p<0.01**

OBM D MD	0.727 ± 0.072	0.644 ± 0.051	p<0.01**
OBM L MD	0.725 ± 0.071	0.643 ± 0.050	p<0.01**
OBM D FA	0.480 ± 0.049	0.535 ± 0.035	p<0.01**
OBM L FA	0.470 ± 0.055	0.534 ± 0.036	p<0.01**
PBM D MD	0.726 ± 0.072	0.644 ± 0.052	p<0.01**
PBM L MD	0.728 ± 0.073	0.644 ± 0.051	p<0.01**
PBM D FA	0.471 ± 0.054	0.533 ± 0.041	p<0.01**
PBM L FA	0.477 ± 0.051	0.533 ± 0.040	p<0.01**
KST D MD	0.624 ± 0.001	0.625 ± 0.002	p>0.05
KST L MD	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p>0.05
KST D FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p>0.05
KST L FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p>0.05
ILF D MD	0.624 ± 0.001	0.625 ± 0.002	p>0.05
ILF L MD	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p>0.05
ILF D FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.002	p>0.05
ILF L FA	0.548 ± 0.001	0.548 ± 0.002	p>0.05
SLF D MD	0.792 ± 0.073	0.695 ± 0.073	p<0.01**
SLF L MD	0.792 ± 0.074	0.697 ± 0.074	p<0.01**
SLF D FA	0.372 ± 0.079	0.484 ± 0.083	p<0.01**
SLF L FA	0.375 ± 0.081	0.485 ± 0.084	p<0.01**
UNC D MD	0.724 ± 0.071	0.642 ± 0.049	p<0.01**
UNC L MD	0.725 ± 0.072	0.644 ± 0.052	p<0.01**
UNC D FA	0.480 ± 0.049	0.532 ± 0.039	p<0.01**
UNC L FA	0.479 ± 0.049	0.532 ± 0.040	p<0.01**
GEN MD	0.798 ± 0.075	0.698 ± 0.079	p<0.01**
GEN FA	0.370 ± 0.081	0.482 ± 0.090	p<0.01**
SPL MD	0.729 ± 0.074	0.645 ± 0.055	p<0.01**
SPL FA	0.469 ± 0.056	0.532 ± 0.040	p<0.01**
ACB D MD	0.795 ± 0.073	0.699 ± 0.075	p<0.01**
ACB L MD	0.726 ± 0.091	0.611 ± 0.082	p<0.01**
ACB D FA	0.369 ± 0.078	0.480 ± 0.087	p<0.01**
ACB L FA	0.467 ± 0.063	0.555 ± 0.065	p<0.01**
PCB D MD	0.774 ± 0.105	0.654 ± 0.077	p<0.01**
PCP L MD	0.732 ± 0.077	0.646 ± 0.057	p<0.01**
PCP D FA	0.395 ± 0.107	0.517 ± 0.079	p<0.01**
PCP L FA	0.463 ± 0.060	0.530 ± 0.045	p<0.01**
FOR D MD	0.730 ± 0.074	0.644 ± 0.053	p<0.01**
FOR L MD	0.729 ± 0.074	0.644 ± 0.052	p<0.01**
FOR D FA	0.474 ± 0.053	0.534 ± 0.037	p<0.01**
FOR L FA	0.467 ± 0.057	0.532 ± 0.041	p<0.01**

Tabela 50. Poređenje MD i FA vrednosti u odgovarajućim parenhimskim ROI I traktovima bele moždane mase između patološke ehogenosti rafe (gradus 0) u grupama PD+ D+ i PD+ D-; T-test nezavisni uzorci

Varijabla	RAFE 0		p-vrednost
	PD+ D+ (n=25)	PD+ D- (n=8)	
SN D MD	0.825 ± 0.004	0.825 ± 0.003	p>0.05
SN L MD	0.823 ± 0.004	0.826 ± 0.023	p<0.05*
SN D FA	0.325 ± 0.013	0.402 ± 0.011	p<0.01**
SN L FA	0.334 ± 0.008	0.398 ± 0.013	p<0.01**
CAUD D MD	0.826 ± 0.012	0.736 ± 0.009	p<0.01**
CAUD L MD	0.830 ± 0.010	0.737 ± 0.008	p<0.01**
CAUD D FA	0.322 ± 0.010	0.446 ± 0.017	p<0.01**
CAUD L FA	0.324 ± 0.012	0.443 ± 0.013	p<0.01**
PAL D MD	0.831 ± 0.010	0.735 ± 0.010	p<0.01**
PAL L MD	0.834 ± 0.009	0.737 ± 0.011	p<0.01**
PAL D FA	0.327 ± 0.010	0.434 ± 0.019	p<0.01**
PAL L FA	0.322 ± 0.009	0.448 ± 0.017	p<0.01**
PUT D MD	0.836 ± 0.009	0.735 ± 0.010	p<0.01**
PUT L MD	0.836 ± 0.008	0.737 ± 0.009	p<0.01**
PUT D FA	0.321 ± 0.008	0.444 ± 0.010	p<0.01**
PUT L FA	0.326 ± 0.011	0.447 ± 0.007	p<0.01**
TAL D MD	0.836 ± 0.008	0.740 ± 0.002	p<0.01**
TAL L MD	0.835 ± 0.008	0.739 ± 0.006	p<0.01**
TAL D FA	0.321 ± 0.008	0.404 ± 0.003	p<0.01**
TAL L FA	0.327 ± 0.010	0.403 ± 0.002	p<0.01**
PFBM D MD	0.834 ± 0.007	0.739 ± 0.007	p<0.01**
PFBM L MD	0.835 ± 0.008	0.739 ± 0.005	p<0.01**
PFBM D FA	0.322 ± 0.006	0.437 ± 0.014	p<0.01**
PFBM L FA	0.328 ± 0.008	0.433 ± 0.013	p<0.01**
OFBM D MD	0.843 ± 0.006	0.743 ± 0.007	p<0.01**
OFBM L MD	0.838 ± 0.005	0.742 ± 0.007	p<0.01**
OFBM D FA	0.316 ± 0.005	0.442 ± 0.008	p<0.01**
OFBM L FA	0.320 ± 0.007	0.443 ± 0.007	p<0.01**
TBM D MD	0.772 ± 0.008	0.623 ± 0.003	p<0.01**
TBM L MD	0.772 ± 0.006	0.623 ± 0.002	p<0.01**
TBM D FA	0.443 ± 0.015	0.548 ± 0.001	p<0.01**
TBM L FA	0.451 ± 0.010	0.548 ± 0.002	p<0.01**
OBM D MD	0.776 ± 0.007	0.625 ± 0.002	p<0.01**
OBM L MD	0.774 ± 0.009	0.624 ± 0.002	p<0.01**
OBM D FA	0.447 ± 0.009	0.549 ± 0.002	p<0.01**
OBM L FA	0.433 ± 0.009	0.548 ± 0.002	p<0.01**

PBM D MD	0.776 ± 0.008	0.625 ± 0.002	p<0.01**
PBM L MD	0.777 ± 0.008	0.625 ± 0.003	p<0.01**
PBM D FA	0.434 ± 0.006	0.548 ± 0.002	p<0.01**
PBM L FA	0.443 ± 0.014	0.549 ± 0.002	p<0.01**
KST D MD	0.624 ± 0.002	0.624 ± 0.002	p>0.05
KST L MD	0.623 ± 0.002	0.625 ± 0.002	p>0.05
KST D FA	0.548 ± 0.003	0.548 ± 0.002	p>0.05
KST L FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.001	p>0.05
ILF D MD	0.624 ± 0.001	0.624 ± 0.001	p>0.05
ILF L MD	0.624 ± 0.002	0.625 ± 0.003	p>0.05
ILF D FA	0.548 ± 0.002	0.548 ± 0.001	p>0.05
ILF L FA	0.548 ± 0.001	0.548 ± 0.001	p>0.05
SLF D MD	0.837 ± 0.007	0.732 ± 0.007	p<0.01**
SLF L MD	0.839 ± 0.007	0.731 ± 0.008	p<0.01**
SLF D FA	0.322 ± 0.006	0.437 ± 0.014	p<0.01**
SLF L FA	0.325 ± 0.006	0.439 ± 0.011	p<0.01**
UNC D MD	0.773 ± 0.007	0.623 ± 0.003	p<0.01**
UNC L MD	0.774 ± 0.007	0.623 ± 0.001	p<0.01**
UNC D FA	0.448 ± 0.015	0.548 ± 0.002	p<0.01**
UNC L FA	0.445 ± 0.010	0.548 ± 0.002	p<0.01**
GEN MD	0.845 ± 0.005	0.738 ± 0.007	p<0.01**
GEN FA	0.320 ± 0.006	0.430 ± 0.008	p<0.01**
SPL MD	0.779 ± 0.008	0.624 ± 0.002	p<0.01**
SPL FA	0.431 ± 0.009	0.549 ± 0.002	p<0.01**
ACB D MD	0.838 ± 0.005	0.745 ± 0.008	p<0.01**
ACB L MD	0.785 ± 0.008	0.635 ± 0.008	p<0.01**
ACB D FA	0.320 ± 0.007	0.430 ± 0.009	p<0.01**
ACB L FA	0.427 ± 0.009	0.528 ± 0.009	p<0.01**
PCB D MD	0.845 ± 0.005	0.625 ± 0.002	p<0.01**
PCP L MD	0.784 ± 0.010	0.625 ± 0.002	p<0.01**
PCP D FA	0.321 ± 0.008	0.548 ± 0.002	p<0.01**
PCP L FA	0.422 ± 0.010	0.548 ± 0.002	p<0.01**
FOR D MD	0.781 ± 0.008	0.625 ± 0.003	p<0.01**
FOR L MD	0.779 ± 0.009	0.625 ± 0.002	p<0.01**
FOR D FA	0.439 ± 0.012	0.549 ± 0.002	p<0.01**
FOR L FA	0.429 ± 0.007	0.548 ± 0.002	p<0.01**

Kada su upoređene MD i FA vrednosti u svim ispitivanim parenhimskim ROI i svim traktovima bele moždane mase između pacijenata sa patološkim nalazom rafe u grupi PB+ D+ i grupi PB+ D-, utvrđeno je da su pacijenti koji su imali patološki ultrazvučni nalaz rafe (gradus 0) u grupi PB+ D+ u poređenju sa onima sa rafe gradusom 0 u grupi PB+ D- imali statistički značajno više vrednosti MD i statistički značajno niže vrednosti FA koeficijenta u svim ispitivanim

parenhimskim ROI i svim traktovima bele mase sem u SND, KST D i L (kontrolni trakt) i ILF obostrano ($p < 0,01$ za sve parenhimske ROI i sve traktove bele mase; Tabela 50).

Tabela 51. Poređenje MD i FA vrednosti unutar grupe PB+ D+ u odgovarajućim parnim parenhimskim ROI i traktovima bele moždane mase

GRUPA: PB+ D+				
T-test za uparene uzorke ili Wilcoxon-ov test za uparene uzorke				
Grupa	mean	SE	t	
SN-D MD	0.814	0.003	Z= -1.920, p>0.05	
SN-L MD	0.812	0.003		
SN-D FA	0.364	0.012	Z= -3.543, p<0.01**	✓
SN-L FA	0.372	0.012		
CAUD-D MD	0.827	0.002	t ₍₃₂₎ = -2.324, p<0.05*	✓
CAUD-L MD	0.831	0.001		
CAUD-D FA	0.321	0.002	t ₍₃₂₎ = -1.169, p>0.05	
CAUD-L FA	0.324	0.002		
PAL-D MD	0.831	0.002	t ₍₃₂₎ = -1.895, p>0.05	
PAL-L MD	0.835	0.002		
PAL-D FA	0.327	0.002	t ₍₃₂₎ = 1.959, p>0.05	
PAL-L FA	0.322	0.001		
PUT-D MD	0.836	0.001	t ₍₃₂₎ = 0.042, p>0.05	
PUT-L MD	0.835	0.002		
PUT-D FA	0.322	0.001	t ₍₃₂₎ = -0.984, p>0.05	
PUT-L FA	0.325	0.002		
TAL-D MD	0.837	0.001	t ₍₃₂₎ = 0.841, p>0.05	
TAL-L MD	0.835	0.001		
TAL-D FA	0.321	0.001	t ₍₃₂₎ = -2.402, p<0.05*	✓
TAL-L FA	0.327	0.002		
PFBM-D MD	0.834	0.001	t ₍₃₂₎ = -1.498, p>0.05	
PFBM-L MD	0.836	0.001		
PFBM-D FA	0.322	0.001	t ₍₃₂₎ = -3.855, p<0.01**	✓
PFBM-L FA	0.328	0.001		
OFBM-D MD	0.843	0.001	t ₍₃₂₎ = 2.935, p<0.01**	✓
OFBM-L MD	0.839	0.001		
OFBM-D FA	0.318	0.001	t ₍₃₂₎ = -1.378, p>0.05	
OFBM-L FA	0.320	0.002		


TBM-D MD	0.770	0.001	$t_{(32)} = 0.204,$ $p > 0.05$	
TBM-L MD	0.769	0.002		
TBM-D FA	0.444	0.003	$t_{(32)} = -3.562,$ $p < 0.01^{**}$	✓
TBM-L FA	0.452	0.002		
OBM-D MD	0.776	0.001	$t_{(32)} = 1.112,$ $p > 0.05$	
OBM-L MD	0.773	0.002		
OBM-D FA	0.446	0.002	$t_{(32)} = 5.281,$ $p < 0.01^{**}$	✓
OBM-L FA	0.435	0.002		
PBM-D MD	0.776	0.001	$t_{(32)} = -0.220,$ $p > 0.05$	
PBM-L MD	0.777	0.001		
PBM-D FA	0.433	0.001	$t_{(32)} = -3.097,$ $p < 0.01^{**}$	✓
PBM-L FA	0.440	0.002		
KST-D MD	0.624	0.001	$t_{(32)} = 1.172,$ $p > 0.05$	
KST-L MD	0.623	0.001		
KST-D FA	0.548	0.001	$t_{(32)} = 1.050,$ $p > 0.05$	
KST-L FA	0.547	0.002		

ILF-D MD	0.624	0.001	$t_{(32)} = 0.367,$ $p > 0.05$	
ILF-L MD	0.624	0.001		
ILF-D FA	0.548	0.001	$t_{(32)} = 0.629,$ $p > 0.05$	
ILF-L FA	0.547	0.001		
SLF-D MD	0.837	0.001	$t_{(32)} = -1.821,$ $p > 0.05$	
SLF-L MD	0.839	0.001		
SLF-D FA	0.322	0.001	$t_{(32)} = -1.987,$ $p > 0.05$	
SLF-L FA	0.325	0.001		
UNC-D MD	0.772	0.001	$t_{(32)} = -1.588,$ $p > 0.05$	
UNC-L MD	0.775	0.001		
UNC-D FA	0.444	0.003	$t_{(32)} = 0.990,$ $p > 0.05$	
UNC-L FA	0.441	0.002		
ACB-D MD	0.839	0.001	$t_{(32)} = 31.683,$ $p < 0.01^{**}$	✓
ACB-L MD	0.787	0.001		
ACB-D FA	0.320	0.001	$t_{(32)} = -50.922,$ $p < 0.01^{**}$	✓
ACB-L FA	0.425	0.002		
PCB-D MD	0.847	0.001	$t_{(32)} = 33.476,$ $p < 0.01^{**}$	✓
PCB-L MD	0.786	0.002		
PCB-D FA	0.319	0.001	$t_{(32)} = -48.883,$ $p < 0.01^{**}$	✓
PCB-L FA	0.420	0.002		
FOR-D MD	0.781	0.001	$t_{(32)} = 1.034,$ $p > 0.05$	
FOR-L MD	0.779	0.001		
FOR-D FA	0.439	0.002	$t_{(32)} = 4.080,$ $p < 0.01^{**}$	✓
FOR-L FA	0.428	0.001		

Kada su upoređene MD i FA vrednosti unutar grupe PB+ D+ između odgovarajućih parnih parenhimskih ROI i traktova bele moždane mase, utvrđeno je postojanje značajno viših MD vrednosti u CAUD L, OFBM D, ACB D i PCB D.

Značajno niže FA vrednosti su utvrđene u SN D, TAL D, PFBM D, OBM L, PBM D, ACB D i PCB D (Tabela 51).

Tabela 52. Poređenje MD i FA vrednosti unutar grupe PB+ D- u odgovarajućim parnim parenhimskim ROI i traktovima bele moždane mase

GRUPA: PB+ D-				
T-test za uparene uzorke ili Wilcoxon-ov test za uparene uzorke				
Grupa	mean	SE	t	
SN-D MD	0.798	0.003	Z= -0.141, p>0.05	
SN-L MD	0.798	0.003		
SN-D FA	0.472	0.008	Z= -1.076, p>0.05	
SN-L FA	0.470	0.008		
CAUD-D MD	0.735	0.002	t ₍₃₁₎ = -0.519, p>0.05	
CAUD-L MD	0.736	0.001		
CAUD-D FA	0.447	0.003	t ₍₃₁₎ = 1.039, p>0.05	
CAUD-L FA	0.443	0.002		
PAL-D MD	0.734	0.002	t ₍₃₁₎ = -0.833, p>0.05	
PAL-L MD	0.736	0.001		
PAL-D FA	0.437	0.002	t ₍₃₁₎ = -3.542, p<0.01**	
PAL-L FA	0.448	0.002		
PUT-D MD	0.735	0.002	t ₍₃₁₎ = -1.078, p>0.05	
PUT-L MD	0.738	0.001		
PUT-D FA	0.446	0.002	t ₍₃₁₎ = -1.163, p>0.05	
PUT-L FA	0.449	0.001		
TAL-D MD	0.740	0.001	t ₍₃₁₎ = -0.026, p>0.05	
TAL-L MD	0.740	0.001		
TAL-D FA	0.433	0.003	t ₍₃₁₎ = 1.693, p>0.05	
TAL-L FA	0.429	0.003		
PFBM-D MD	0.736	0.001	t ₍₃₁₎ = -1.147, p>0.05	
PFBM-L MD	0.738	0.001		
PFBM-D FA	0.442	0.002	t ₍₃₁₎ = 1.474, p>0.05	
PFBM-L FA	0.437	0.002		
OFBM-D MD	0.742	0.001	t ₍₃₁₎ = 0.703, p>0.05	
OFBM-L MD	0.740	0.001		
OFBM-D FA	0.441	0.001	t ₍₃₁₎ = -0.565, p>0.05	
OFBM-L FA	0.442	0.001		

TBM-D MD	0.623	0.001	$t_{(31)} = -0.517,$ $p > 0.05$	
TBM-L MD	0.623	0.001		
TBM-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 1.660,$ $p > 0.05$	
TBM-L FA	0.547	0.001		
OBM-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = 1.398,$ $p > 0.05$	
OBM-L MD	0.624	0.001		
OBM-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 1.294,$ $p > 0.05$	
OBM-L FA	0.547	0.001		
PBM-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = 0.000,$ $p > 0.05$	
PBM-L MD	0.624	0.001		
PBM-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 0.181,$ $p > 0.05$	
PBM-L FA	0.548	0.001		
KST-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = -0.071,$ $p > 0.05$	
KST-L MD	0.625	0.001		
KST-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 1.036,$ $p > 0.05$	
KST-L FA	0.547	0.001		
ILF-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = -0.945,$ $p > 0.05$	
ILF-L MD	0.625	0.001		
ILF-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 0.203,$ $p > 0.05$	
ILF-L FA	0.547	0.001		
SLF-D MD	0.731	0.001	$t_{(31)} = -0.683,$ $p > 0.05$	
SLF-L MD	0.733	0.001		
SLF-D FA	0.442	0.001	$t_{(31)} = 0.379,$ $p > 0.05$	
SLF-L FA	0.441	0.001		
UNC-D MD	0.623	0.001	$t_{(31)} = -0.970,$ $p > 0.05$	
UNC-L MD	0.623	0.001		
UNC-D FA	0.548	0.003	$t_{(31)} = 0.687,$ $p > 0.05$	
UNC-L FA	0.547	0.002		
ACB-D MD	0.741	0.001	$t_{(31)} = 48.675,$ $p < 0.01^{**}$	✓
ACB-L MD	0.634	0.001		
ACB-D FA	0.431	0.001	$t_{(31)} = -34.257,$ $p < 0.01^{**}$	✓
ACB-L FA	0.529	0.001		
PCB-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = 0.000,$ $p > 0.05$	
PCB-L MD	0.624	0.001		
PCB-D FA	0.547	0.001	$t_{(31)} = -1.528,$ $p > 0.05$	
PCB-L FA	0.548	0.001		
FOR-D MD	0.624	0.001	$t_{(31)} = -0.165,$ $p > 0.05$	
FOR-L MD	0.624	0.001		
FOR-D FA	0.548	0.001	$t_{(31)} = 0.791,$ $p > 0.05$	
FOR-L FA	0.548	0.001		

Kada su upoređene MD i FA vrednosti unutar grupe PB+ D- između odgovarajućih parnih parenhimskih ROI i traktova bele moždane mase, utvrđeno je postojanje značajno viših MD vrednosti samo u ACB D. Značajno niže FA vrednosti su utvrđene u PAL D i ACB D (Tabela 52).

Tabela 53. Poređenje MD i FA vrednosti unutar kontrolne grupe (PB- D-) u odgovarajućim parnim parenhimskim ROI i traktovima bele moždane mase

GRUPA: kontrolna				
T-test za uparene uzorke ili Wilcoxon-ov test za uparene uzorke				
Grupa	mean	SE	t	
SN-D MD	0.702	0.007	Z= -0.037, p>0.05	
SN-L MD	0.701	0.007		
SN-D FA	0.628	0.004	t ₍₃₃₎ = -0.354, p>0.05	
SN-L FA	0.629	0.003		
CAUD-D MD	0.630	0.002	t ₍₃₃₎ = 2.489, p<0.05*	✓
CAUD-L MD	0.623	0.002		
CAUD-D FA	0.552	0.002	t ₍₃₃₎ = -1.120, p>0.05	
CAUD-L FA	0.555	0.002		
PAL-D MD	0.628	0.002	t ₍₃₃₎ = 1.068, p>0.05	
PAL-L MD	0.625	0.001		
PAL-D FA	0.562	0.001	t ₍₃₃₎ = 2.482, p<0.05*	
PAL-L FA	0.557	0.001		
PUT-D MD	0.624	0.002	t ₍₃₃₎ = -1.407, p>0.05	
PUT-L MD	0.627	0.002		
PUT-D FA	0.555	0.002	t ₍₃₃₎ = -2.649, p<0.05*	✓
PUT-L FA	0.560	0.001		
TAL-D MD	0.624	0.001	t ₍₃₃₎ = -2.877, p<0.01**	✓
TAL-L MD	0.629	0.001		
TAL-D FA	0.540	0.001	Z= -1.736, p>0.05	
TAL-L FA	0.544	0.001		
PFBM-D MD	0.633	0.001	t ₍₃₃₎ = 0.244, p>0.05	
PFBM-L MD	0.632	0.001		
PFBM-D FA	0.558	0.001	t ₍₃₃₎ = -0.620, p>0.05	
PFBM-L FA	0.559	0.001		
OFBM-D MD	0.619	0.001	t ₍₃₃₎ = -2.133, p<0.05*	✓
OFBM-L MD	0.623	0.001		
OFBM-D FA	0.556	0.001	t ₍₃₃₎ = -2.918, p<0.01**	✓
OFBM-L FA	0.561	0.001		
TBM-D MD	0.623	0.001	t ₍₃₃₎ = -0.661, p>0.05	
TBM-L MD	0.624	0.001		

TBM-D FA	0.548	0.001	$t_{(33)}= 0.632,$ $p>0.05$	
TBM-L FA	0.547	0.001		
OBM-D MD	0.624	0.001	$t_{(33)}= -0.511,$ $p>0.05$	
OBM-L MD	0.625	0.001		
OBM-D FA	0.548	0.001	$t_{(33)}= 0.696,$ $p>0.05$	
OBM-L FA	0.547	0.001		
PBM-D MD	0.624	0.001	$t_{(33)}= -1.341,$ $p>0.05$	
PBM-L MD	0.625	0.001		
PBM-D FA	0.549	0.001	$t_{(33)}= 0.634,$ $p>0.05$	
PBM-L FA	0.548	0.001		
KST-D MD	0.624	0.001	$t_{(33)}= -0.079,$ $p>0.05$	
KST-L MD	0.625	0.001		
KST-D FA	0.548	0.001	$t_{(33)}= 1.847,$ $p>0.05$	
KST-L FA	0.547	0.001		
ILF-D MD	0.624	0.001	$t_{(33)}= -0.704,$ $p>0.05$	
ILF-L MD	0.625	0.001		
ILF-D FA	0.548	0.001	$t_{(33)}= 1.964,$ $p>0.05$	
ILF-L FA	0.547	0.001		
SLF-D MD	0.629	0.001	$t_{(33)}= -0.031,$ $p>0.05$	
SLF-L MD	0.630	0.001		
SLF-D FA	0.558	0.001	$t_{(33)}= -2.586,$ $p<0.05^*$	✓
SLF-L FA	0.562	0.001		
UNC-D MD	0.623	0.001	$t_{(33)}= -1.187,$ $p>0.05$	
UNC-L MD	0.624	0.001		
UNC-D FA	0.547	0.003	$t_{(33)}= -0.257,$ $p>0.05$	
UNC-L FA	0.548	0.002		
ACB-D MD	0.628	0.001	$t_{(33)}= 46.549,$ $p<0.01^{**}$	✓
ACB-L MD	0.544	0.001		
ACB-D FA	0.560	0.001	$t_{(33)}= -23.041,$ $p<0.01^{**}$	✓
ACB-L FA	0.609	0.002		
PCB-D MD	0.625	0.001	$t_{(33)}= 2.670,$ $p<0.05^*$	✓
PCB-L MD	0.624	0.001		
PCB-D FA	0.547	0.001	$t_{(33)}= -0.407,$ $p>0.05$	
PCB-L FA	0.548	0.001		
FOR-D MD	0.624	0.001	$t_{(33)}= -0.587,$ $p>0.05$	
FOR-L MD	0.625	0.001		
FOR-D FA	0.548	0.001	$t_{(33)}= 1.055,$ $p>0.05$	
FOR-L FA	0.547	0.001		

Poređenjem MD i FA vrednosti unutar kontrolne grupe između odgovarajućih parnih parenhimskih ROI i traktova bele moždane mase, utvrđeno je postojanje značajno viših MD vrednosti u CAUD D, TAL L, OFBM L, ACB D i PCB D.

Značajno niže vrednosti FA koeficijenata su detektovane u PUT D, OFBM D, SLF D, kao i u ACB D (Tabela 53).

5.4. KORELACIJE

PD bez depresije vs. zdravi													
	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.894**	.732**	.541**	.596**	.585**	.661**	.784**	.761**	.754**	-.770**	-.758**	-.763**
HY		1	.645**	.641**	.548**	.527**	.666**	.746**	.729**	.712**	-.727**	-.718**	-.721**
BDI			1	.297	.604**	.637**	.614**	.773**	.772**	.759**	-.763**	-.747**	-.768**
SN max.				1	.550**	.542**	.621**	.611**	.604**	.608**	-.601**	-.610**	-.600**
LK-D					1	.984**	.868**	.813**	.812**	.827**	-.819**	-.814**	-.812**
LK-L						1	.893**	.827**	.827**	.836**	-.830**	-.831**	-.824**
TK mm							1	.848**	.833**	.840**	-.831**	-.853**	-.842**
ROI A MD								1	.993**	.994**	-.995**	-.995**	-.997**
ROI B MD									1	.991**	-.993**	-.994**	-.995**
ROI C MD										1	-.993**	-.992**	-.995**
ROI A FA											1	.992**	.994**
ROI B FA												1	.996**
ROI C FA													1

PD sa depresijom vs. zdravi

	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.775**	.599**	.665**	.413*	.428*	.452**	.154	.227	.165	-.186	-.245	-.179
HY		1	.648**	.734**	.534**	.519**	.521**	.223	.245	.232	-.249	-.285	-.243
BDI			1	.767**	.750**	.757**	.765**	.458**	.505**	.515**	-.493**	-.525**	-.481**
SN max.				1	.719**	.775**	.679**	.361*	.396*	.410*	-.374*	-.434*	-.382*
LK-D					1	.952**	.857**	.545**	.573**	.578**	-.582**	-.598**	-.572**
LK-L						1	.878**	.541**	.570**	.594**	-.576**	-.599**	-.566**
TK mm							1	.522**	.562**	.579**	-.565**	-.587**	-.581**
ROI A MD								1	.984**	.987**	-.991**	-.984**	-.986**
ROI B MD									1	.977**	-.990**	-.989**	-.982**
ROI C MD										1	-.987**	-.986**	-.987**
ROI A FA											1	.994**	.994**
ROI B FA												1	.993**
ROI C FA													1

PD sa depresijom vs. zdravi

	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1		-.090	-.025	-.076	-.025	.025	-.122	-.064	-.127	.109	.106	.126
HY		1											
BDI			1	.396*	.495**	.468**	.493**	.696**	.688**	.645**	-.689**	-.680**	-.678**
SN max.				1	.558**	.496**	.613**	.691**	.710**	.701**	-.745**	-.763**	-.750**
LK-D					1	.867**	.609**	.548**	.550**	.525**	-.583**	-.570**	-.563**
LK-L						1	.597**	.524**	.533**	.520**	-.554**	-.555**	-.528**
TK mm							1	.686**	.688**	.668**	-.705**	-.710**	-.707**
ROI A MD								1	.981**	.980**	-.975**	-.970**	-.976**
ROI B MD									1	.981**	-.980**	-.978**	-.982**
ROI C MD										1	-.976**	-.967**	-.978**
ROI A FA											1	.986**	.992**
ROI B FA												1	.993**
ROI C FA													1

Pirsonova korelacija; p<0.01 p<0.05

PD sa i bez depresije													
	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.775**	.599**	.665**	.413*	.428*	.452**	.154	.227	.165	-.186	-.245	-.179
HY		1	.648**	.734**	.534**	.519**	.521**	.223	.245	.232	-.249	-.285	-.243
BDI			1	.767**	.750**	.757**	.765**	.458**	.505**	.515**	-.493**	-.525**	-.481**
SN max.				1	.719**	.775**	.679**	.361*	.396*	.410*	-.374*	-.434*	-.382*
LK-D					1	.952**	.857**	.545**	.573**	.578**	-.582**	-.598**	-.572**
LK-L						1	.878**	.541**	.570**	.594**	-.576**	-.599**	-.566**
TK mm							1	.522**	.562**	.579**	-.565**	-.587**	-.581**
ROI A MD								1	.984**	.987**	-.991**	-.984**	-.986**
ROI B MD									1	.977**	-.990**	-.989**	-.982**
ROI C MD										1	-.987**	-.986**	-.987**
ROI A FA											1	.994**	.994**
ROI B FA												1	.993**
ROI C FA													1

PD sa i bez depresije													
	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.894**	.732**	.541**	.596**	.585**	.661**	.784**	.761**	.754**	-.770**	-.758**	-.763**
HY		1	.645**	.641**	.548**	.527**	.666**	.746**	.729**	.712**	-.727**	-.718**	-.721**
BDI			1	.297	.604**	.637**	.614**	.773**	.772**	.759**	-.763**	-.747**	-.768**
SN max.				1	.550**	.542**	.621**	.611**	.604**	.608**	-.601**	-.610**	-.600**
LK-D					1	.984**	.868**	.813**	.812**	.827**	-.819**	-.814**	-.812**
LK-L						1	.893**	.827**	.827**	.836**	-.830**	-.831**	-.824**
TK mm							1	.848**	.833**	.840**	-.831**	-.853**	-.842**
ROI A MD								1	.993**	.994**	-.995**	-.995**	-.997**
ROI B MD									1	.991**	-.993**	-.994**	-.995**
ROI C MD										1	-.993**	-.992**	-.995**
ROI A FA											1	.992**	.994**
ROI B FA												1	.996**
ROI C FA													1

Pirsonova korelacija; p<0.01 p<0.05

Rafe 0 vs. 1													
	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.884**	.300	.779**	.358*	.377*	.423**	.230	.356*	.289	.045	.002	-.285
HY		1	.396*	.804**	.369*	.359*	.405*	.400*	.473**	.460**	-.099	-.122	-.451**
BDI			1	.462**	.238	.102	.160	.604**	.634**	.629**	-.723**	-.751**	-.643**
SN max.				1	.622**	.625**	.563**	.195	.256	.312	-.005	-.056	-.269
LK-D					1	.938**	.829**	-.200	-.175	-.166	.229	.205	.160
LK-L						1	.866**	-.299	-.273	-.230	.379*	.349*	.264
TK mm							1	-.263	-.215	-.172	.338*	.307	.179
ROI A MD								1	.949**	.952**	-.859**	-.847**	-.956**
ROI B MD									1	.923**	-.811**	-.809**	-.934**
ROI C MD										1	-.780**	-.779**	-.938**
ROI A FA											1	.994**	.863**
ROI B FA												1	.861**
ROI C FA													1

Rafe 0 vs.1													
	UPDRS	HY	BDI	SN max.	LK-D	LK-L	TK mm	ROI A MD	ROI B MD	ROI C MD	ROI A FA	ROI B FA	ROI C FA
UPDRS	1	.964**	.564**	.758**	.137	.214	.424**	.839**	.806**	.801**	-.821**	-.824**	-.827**
HY		1	.551**	.823**	.167	.228	.456**	.855**	.820**	.819**	-.838**	-.843**	-.847**
BDI			1	.382**	.165	.226	.190	.804**	.817**	.800**	-.814**	-.793**	-.798**
SN max.				1	.205	.261*	.471**	.722**	.708**	.705**	-.710**	-.733**	-.719**
LK-D					1	.832**	.384**	.192	.204	.206	-0.206	-0.21	-.198
LK-L						1	.438**	.267*	.284*	.292*	-.295*	-.295*	-.262*
TK mm							1	.397**	.387**	.385**	-.396**	-.417**	-.409**
ROI A MD								1	.975**	.977**	-.980**	-.975**	-.981**
ROI B MD									1	.973**	-.979**	-.977**	-.978**
ROI C MD										1	-.981**	-.972**	-.979**
ROI A FA											1	.985**	.988**
ROI B FA												1	.991**
ROI C FA													1

Pirsonova korelacija; p<0.01 p<0.05

U grupi pacijenata sa PB bez udružene depresije, postojala je statistički značajna pozitivna korelacija motornog skora na UPDRS skali sa maksimalnom hiperehogenošću SN, dijametrima komorskog sistema (LK i TK), kao i sa MD vrednostima u ROI A, ROI B i ROI C koji reprezentuju BR (svi $p < 0,05$), kao i negativna korelacija sa FA vrednostima u svim ROI u predelu rafe ($p < 0,05$ za ROI A, B i C). U ovoj grupi pacijenata utvrđena je i visoko statistički značajna pozitivna korelacija između dijametra lateralnih komora i MD vrednosti u ROI A, ROI B i ROI C ($p < 0,01$) i visoko značajna negativna korelacija sa FA vrednostima u svim ROI koji reprezentuju BR ($p < 0,01$ za ROI A, B i C).

U grupi PB+ D- postojala je takođe statistički značajna pozitivna korelacija motornog skora na UPDRS skali sa maksimalnom hiperehogenošću SN, dijametrima komorskog sistema (LK i TK), kao i sa MD vrednostima u ROI A, ROI B i ROI C koji reprezentuju BR (svi $p < 0,05$), kao i negativna korelacija sa FA vrednostima u svim ROI u predelu BR ($p < 0,05$ za ROI A, B i C). Pored toga, u ovoj grupi je motorni skor na UPDRS skali značajno korelirao i sa vrednostima na BDI skali za procenu stepena depresivnosti ($p < 0,05$). Stepenu depresivnosti meren BDI skalom je u grupi pacijenata sa PB i depresijom visoko statistički značajno korelirao sa maksimalnim vrednostima SN ($p < 0,01$), dok je postojala visoko značajna negativna korelacija između maksimalnih vrednosti hiperehogenosti SN i FA vrednosti u ROI A i ROI C ($p < 0,01$). I u ovoj grupi pacijenata utvrđena je i visoko statistički značajna pozitivna korelacija između dijametra lateralnih komora i MD vrednosti u ROI A, ROI B i ROI C ($p < 0,01$) i visoko značajna negativna korelacija sa FA vrednostima u svim ROI koji reprezentuju BR ($p < 0,01$ za ROI A-C).

Kada su upoređeni pacijenti sa PB sa i bez depresije, utvrđeno je da u obe grupe postoji značajna pozitivna korelacija UPDRS, HY i BDI skorova i MD vrednosti u ROI A, ROI B i ROI C ($p < 0,05$ za UPDRS i HY skorove i $p < 0,01$ za BDI skor za sva 3 ROI), kao i značajna negativna korelacija ovih varijabli i FA vrednosti u ROI A, B i C. Ova povezanost je bila jača u grupi pacijenata sa PB i udruženom depresijom.

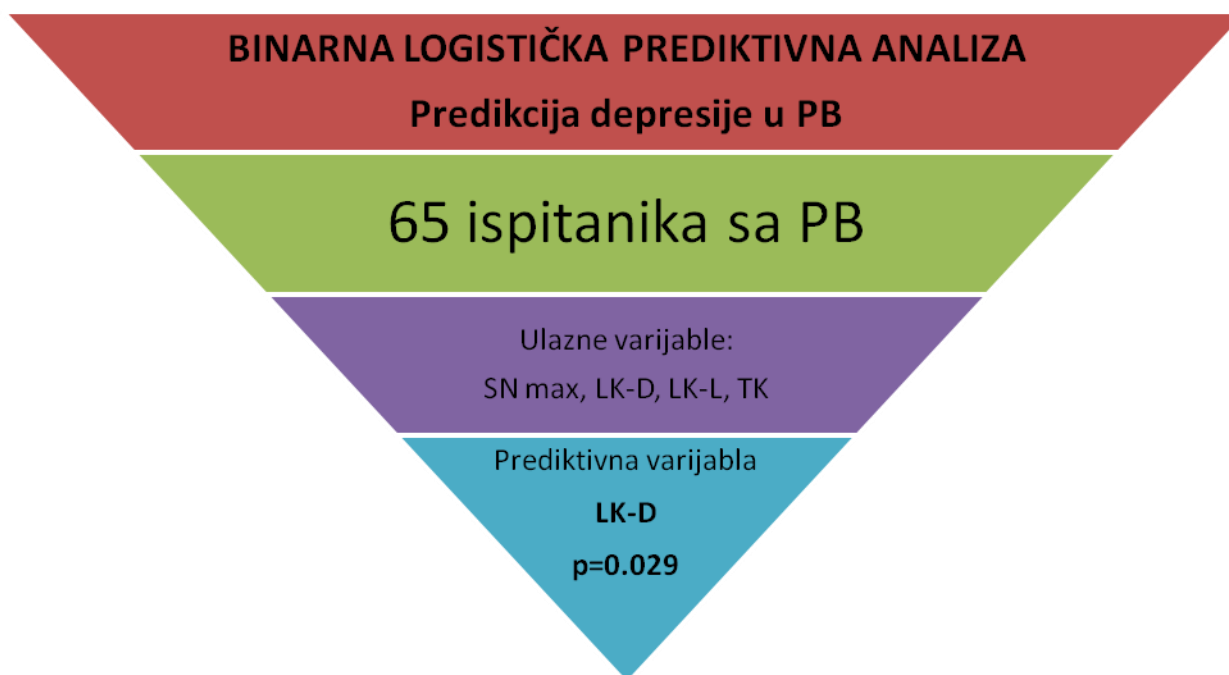
Poređenjem pacijenata sa patološkom (gradus 0) i normalnom ehogenošću rafe (gradus 1), utvrđena je značajna pozitivna korelacija stepena ehogenosti rafe i MD vrednosti u ROI koji reprezentuju rafe ($p < 0,05$ za ROI A, B i C) kao značajna negativna korelacija sa FA vrednostima u istim ROI ($p < 0,05$ za ROI A, ROI B i ROI C). Ova povezanost je bila jača u grupi pacijenata sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0).

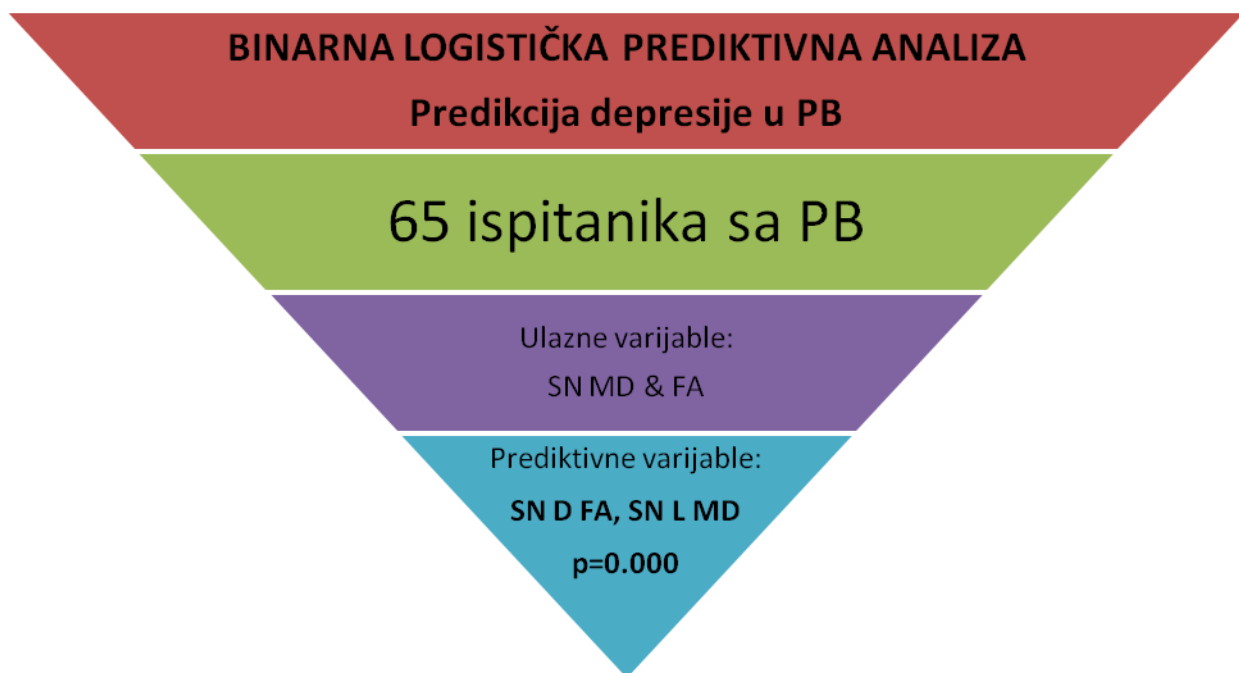
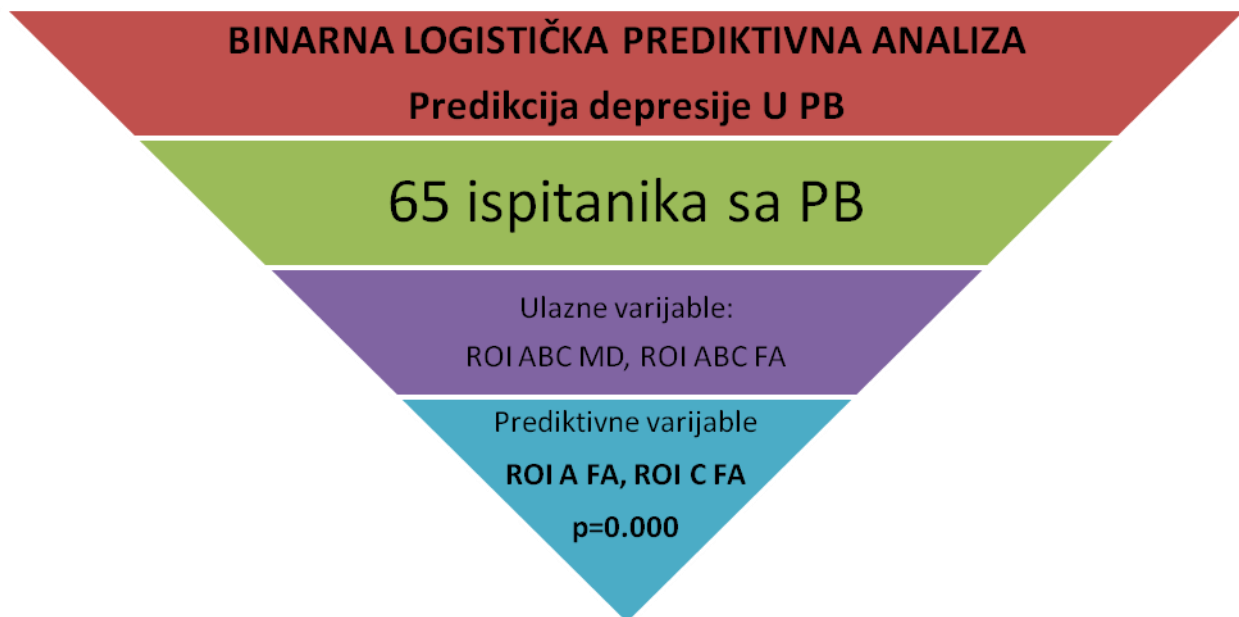
5.5. BINARNA LOGISTIČKA PREDIKTIVNA ANALIZA

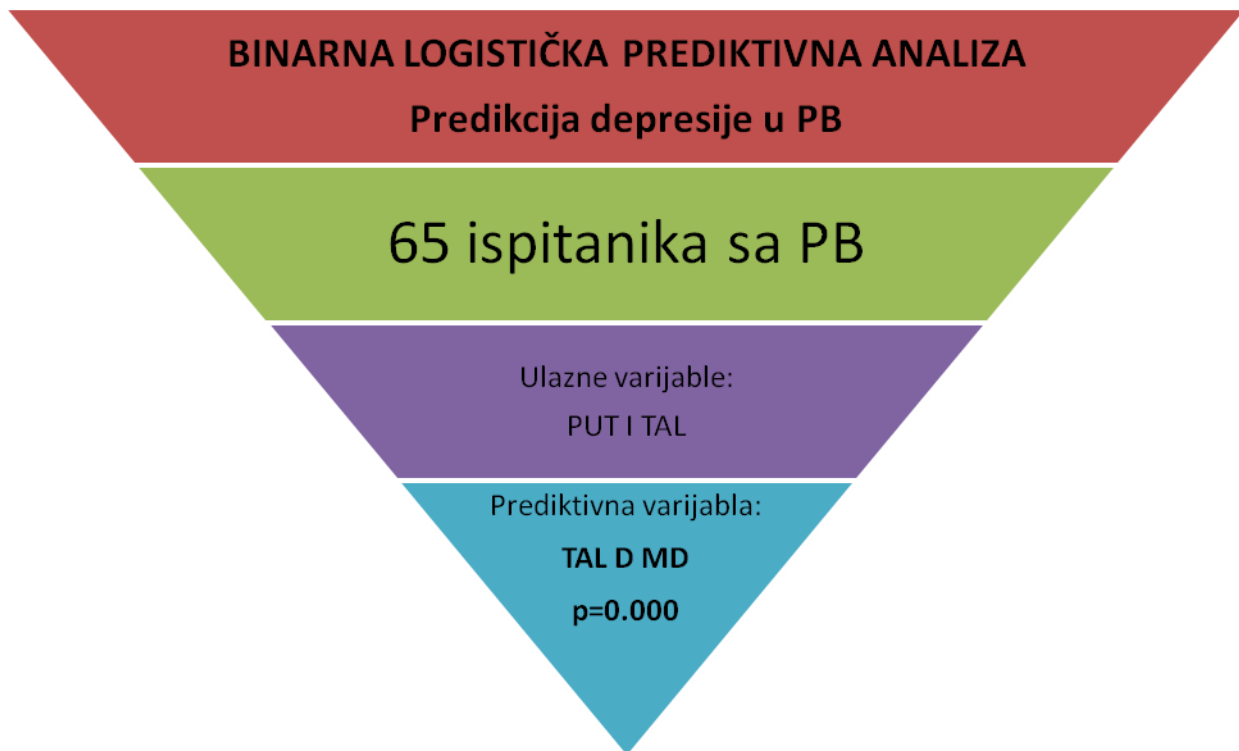
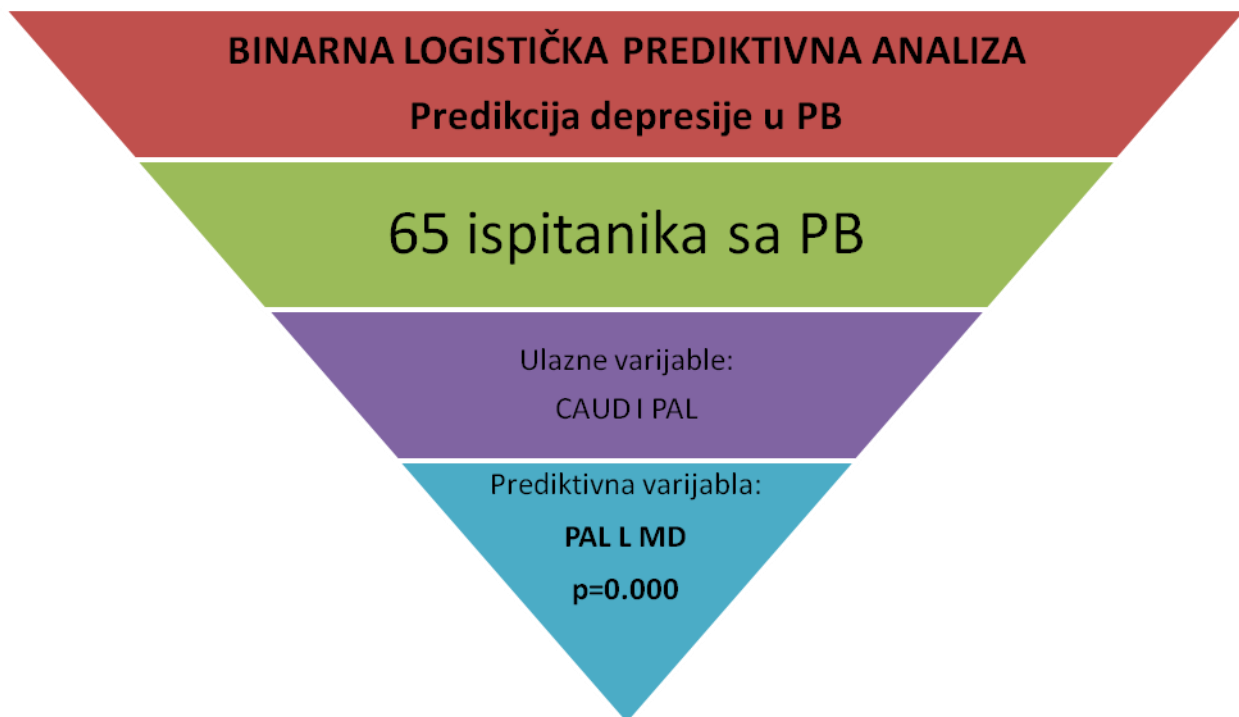
Korišćenjem binarne logističke prediktivne analize, pokazali smo da su za predikciju pojave depresije u PB, nezavisno od prisustva patološke ehogenosti rafe, u našoj grupi ispitanika najveći značaj imale sledeće ispitivane varijable (LK-D, $p=0,029$; ROI A i C FA, $p=0,000$; SN D FA i SN L MD, $p=0,000$; PAL L MD, $p=0,000$; TAL D MD, $p=0,000$; OFBM D MD, $p=0,000$; SLF L MD, $p=0,000$; Grafik 3).

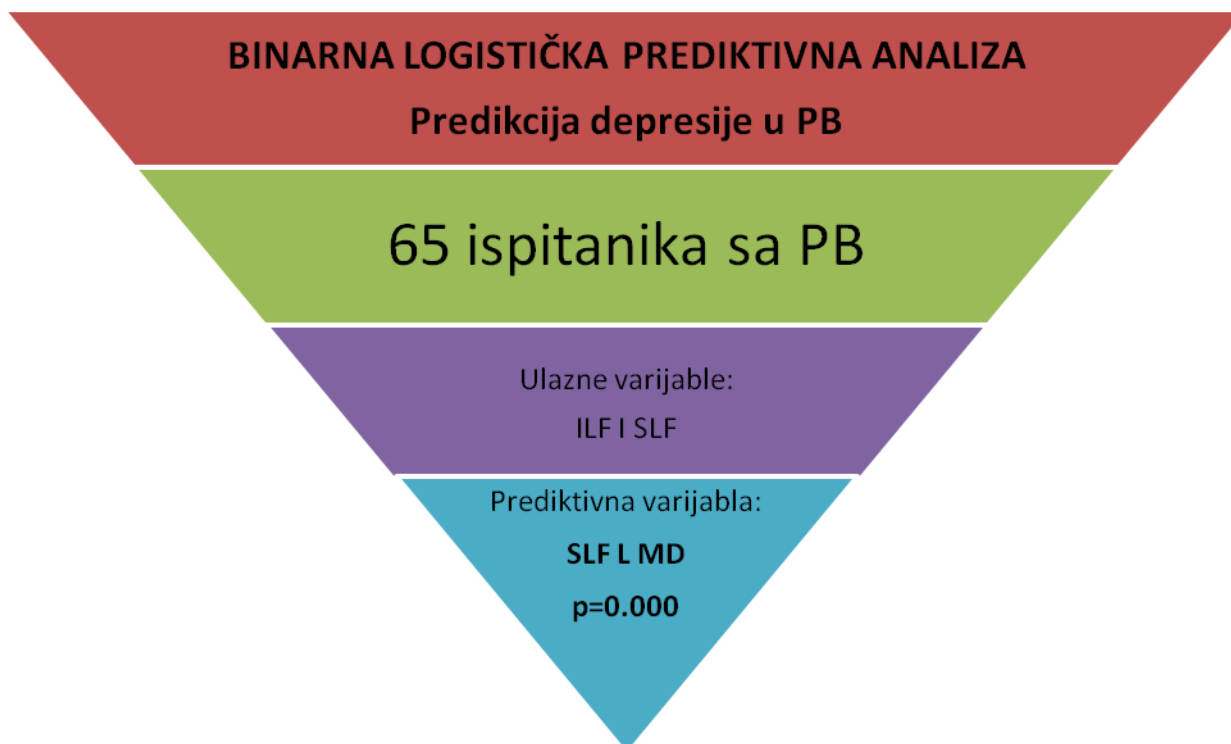
Binarna logistička prediktivna analiza sa druge strane je pokazala da su najbolji prediktori pojave patološke ehogenosti rafe (gradus 0) u PB sledeće varijable (ranija anamneza depresije, $p=0,052$; ROI C FA, $p=0,000$; SN D MD, $p=0,000$; SN L FA, $p=0,000$; TAL D FA; PFBM D MD; PFBM L FA; TBM L MD; TBM L FA; OBM L MD; PBM D FA; PBM L FA svi $p=0,000$; SLF D FA, $p=0,008$; SLF L MD, $p=0,024$ UNC D MD, $p=0,002$; UNC L FA, $p=0,003$; Grafik 4).

Grafik 3: Binarna logistička prediktivna analiza varijabli koje imaju značaj za pojavu depresije u PB

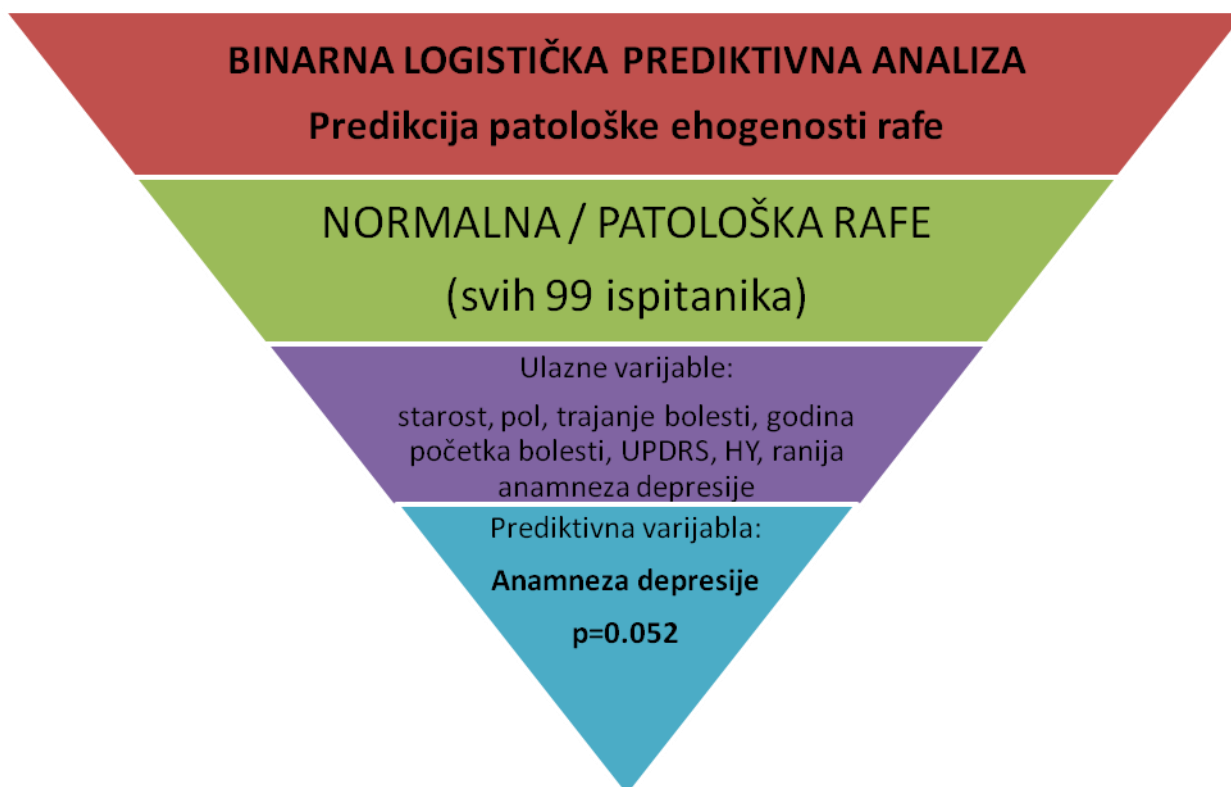


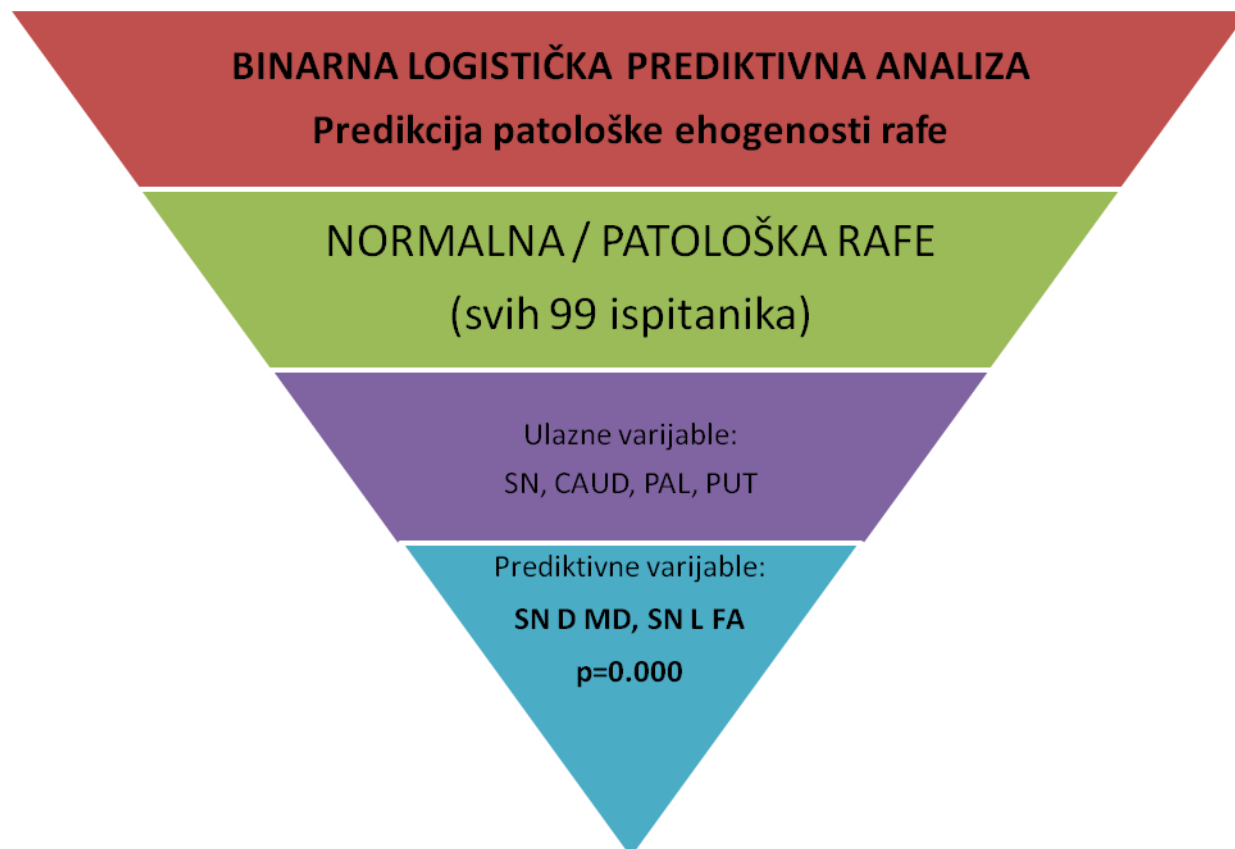
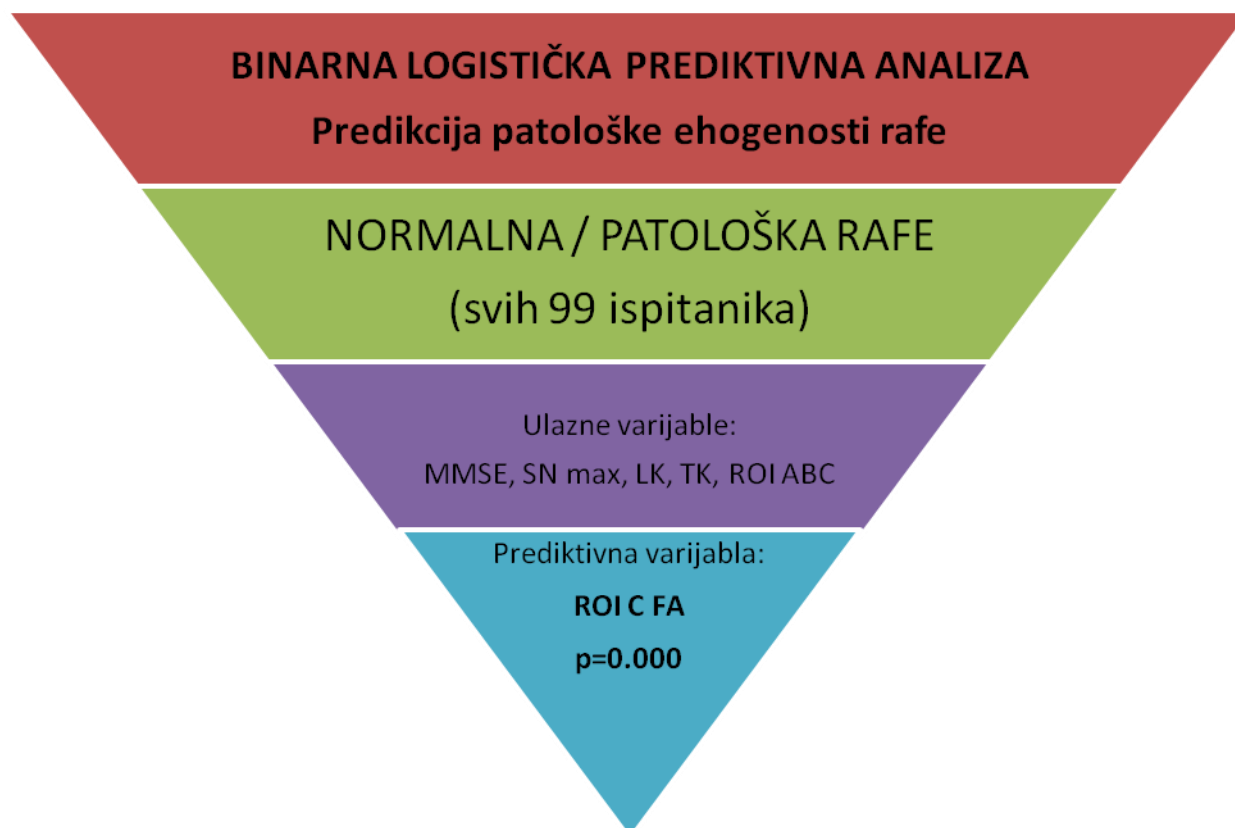






Grafik 4: Binarna logistička prediktivna analiza varijabli koje su značajne u predikciji patološke ehogenosti rafe (gradus 0) u PB





BINARNA LOGISTIČKA PREDIKTIVNA ANALIZA

Predikcija patološke ehogenosti rafe

NORMALNA / PATOLOŠKA RAFA

(svih 99 ispitanika)

Ulazne varijable:
TAL, PFBM, OFBM,
TBM, OBM, PBM

Prediktivne varijable:
**TAL D FA, PFBM D MD,
PFBM L FA, TBM L MD,
TBM L FA, OBM L MD,
PBM D FA, PBM L FA**

p=0.000

BINARNA LOGISTIČKA PREDIKTIVNA ANALIZA

Predikcija patološke ehogenosti rafe

NORMALNA / PATOLOŠKA RAFE
(svih 99 ispitanika)

Ulazne varijable:
ILF, SLF, UNC, GEN, SPL

Prediktivne varijable:
SLF D FA, $p=0.008$
SLF L MD, $p=0.024$
UNC D MD, $p=0.002$
UNC L FA, $p=0.003$

6. DISKUSIJA

Hiperehogeni signal SN je ultrazvučni nalaz karakterističan za idiopatsku PB, uključujući i nasledne oblike (Parkin gene related), i nalazi se kod više od 90% obolelih od PB. (41, 42)

U našoj studiji, hiperehogenost SN je detektovana kod 90,9% pacijenata u grupi PB+ D+. Učestalost hiperehogenosti SN je bila slična u grupi PB+ D- i iznosila je 90.6% što je u skladu sa dostupnim podacima iz literature.

U grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i depresijom (PB+ D+), 3 pacijenta (9,1%) su imala normalnu ehogenost SN do 0.18cm^2 , 4 pacijenta (12,1%) su imala umerenu hiperehogenost, a čak 78,8% uzraženju hiperehogenost $\text{SN} > 0,24\text{ cm}^2$. (Tabela 11, Rezultati)

Maksimalna vrednost hiperehogenosti SN je iznosila $0,28\text{cm}^2$ u grupi PB+ D+ i $0,27\text{cm}^2$ u grupi PB+ D- i bila je visoko statistički značajno veća u obe grupe pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj je maksimalna vrednost hiperehogenosti SN iznosila $0,15\text{cm}^2$. Nije postojala statistički značajna razlika u vrednosti maksimalne hiperehogenosti SN između dve grupe pacijenata sa PB. (Tabela 19, Rezultati).

U grupi PB+ D- 62,5% pacijenata (20/32) je imalo izraženu hiperehogenost SN, njih 9 (28,1%) umerenu hiperehogenost, a samo 3 (9,4%) je imalo normalnu ehogenost SN. (Tabela 12, Rezultati).

Unilateralna hiperehogenost SN je utvrđena kod 12 (36,4%) pacijenata sa PB i depresijom i kod 43,8% pacijenata sa PB bez depresije.

Bilateralna hiperehogenost SN je nešto češće postojala u grupi PB+ D+ (kod 54,5% pacijenata; 18/33) u poređenju sa grupom PB+ D- (48,9% pacijenta; 15/32) (Tabele 15 i 16, Rezultati).

U kontrolnoj grupi samo jedan ispitanik je imao bilateralnu hiperehogenost SN, dok su 2 pacijenta imala unilateralnu hiperehogenost (Tabela 17, Rezultati).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti uni/bilateralne hiperehogenosti SN između pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i udruženom depresijom (PB+ D+), u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) ($p > 0.05$; Tabela 18, Rezultati).

Hiperehogenost SN nalazi se i kod 10% zdravih osoba, ali su oni u većem riziku za kasnije oboljevanje od PB. (41, 42) Naši rezultati su u skladu sa ovim nalazima. U kontrolnoj grupi samo 3 pacijenta (8,8%) su imala umerenu hiperehogenost SN, dok su svi ostali (91,2%) imali normalnu ehogenost SN na TCS. (Tabela 13, Rezultati) Ni jedan ispitanik u kontrolnoj grupi nije imao izraženu hiperehogenost SN.

Iako samo 1 do 2% populacije starije od 60 godina oboleva od PB, smatra se da oko 10% populacije doživi presimptomatske stadijume PB (45), što je u saglasnosti sa zastupljenosti nalaza hiperehogenosti SN kod 10% zdrave populacije. Oboleli od PB kod kojih je hiperehogenost SN registrovana pre pojave prvih simptoma bolesti, ukoliko obole razvijaju forme bolesti sa izraženijim motornim simptomima. (46)

Parenhimski ultrazvuk bazalnih ganglija zato ima visoku diferencijalno dijagnostičku vrednost koja je u rangu sa specifičnošću i senzitivnošću SPECT metode. (43) Nalaz unilateralne ili bilateralne hiperehogenosti SN ehogene površine veće od 0,18-0,20cm² (u zavisnosti od populacije ultrazvučnog sistema) kod asimptomatskih pacijenata može se vrednovati kao preklinički nalaz poremećaja funkcije nigrostrijatnog dopaminergičkog sistema. (41) što je u skladu i sa rezultatima naše studije.

Hiperehogenost SN se ne menja sa napredovanjem bolesti i ne korelira sa kliničkim nalazom. (41) Bolest je u našoj studiji u grupi PB+ D+ počinjala između 47 i 65. godine, a trajala je od 1-15 godina; u grupi PB+ D- bolest je trajala od 1 do 14 godina, a počinjala je najranije u 51. i najkasnije u 69. godini. Pacijenti sa Parkinsonovom bolešću i depresijom su oboljevali nešto ranije (srednje godine početka bolesti 58,7 godina) u odnosu na pacijente bez depresije kod kojih je bolest u proseku počinjala oko 2 godine kasnije (61 godina), što je bilo statistički značajno ($p < 0,05$; Tabela 6, Rezultati).

Drugi TCS marker koji je posmatran u našoj studiji je dijametar komorskog sistema koji je procenjivan merenjem dijametara treće- i lateralnih moždanih komora.

Dilataciju desne lateralne komore (LK-D) preko 20mm imalo je 51,5% pacijenata u grupi PB+ D+, 25% pacijenata u grupi PB+ D- i 20,6% pacijenata u kontrolnoj grupi (Tabele 20-22, Rezultati).

Dilataciju leve lateralne komore (LK-L) imalo je 48,5% pacijenata (16/33) u grupi PB+ D+, 8/32 pacijenta (25%) u grupi PB+ D- i samo 5 ispitanika (14,7%) u kontrolnoj grupi (Tabele 23, 24 i 25, Rezultati).

Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti dilatacije LK-D u grupi PB+ D+ u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,05$; Tabela 26), kao i u učestalosti dilatacije LK-L u grupi PB+ D+ u poređenju sa ostale dve grupe ($p < 0,05$; Tabela 27, Rezultati).

Dilatacija treće moždane komore (TK) preko 10mm, utvrđena je kod 45,5% (15/33) pacijenata u grupi PB+ D+, kod 28,1% (9/32) pacijenata u grupi PB+ D- i kod 8,8% ispitanika u kontrolnoj grupi (Tabele 28, 29 i 30, Rezultati).

Postojala je visoko statistički značajna razlika u učestalosti dilatacije TK u grupi PB+ D+ u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$; Tabela 31, Rezultati).

Srednja vrednost dijametra LK-D u grupi PB+ D+ iznosila je 19,35mm i bila je visoko statistički značajno veća u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$) u kojoj je srednja vrednost dijametra LK-D iznosila 16,83mm, dok nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima dijametra LK-D između grupa PB+ D- (18,10mm) i kontrolne grupe, kao ni između grupa PB+D+ i PB+ D- ($p > 0,05$, Tabela 32, Rezultati).

Postojala je takođe statistički značajna razlika između srednje vrednosti dijametra leve lateralne komore (LK-L) koja je u grupi PB+ D+ iznosila 19,25mm, 18,28mm u grupi PB+ D- i kontrolne grupe u kojoj je srednja vrednost dijametra TK iznosila 16,54mm

(PB+ D+ vs. kontrolna grupa, $p < 0,01$; PB+ D- vs. kontrolna grupa, $p < 0,05$) (Tabela 32, Rezultati).

Srednja vrednost dijametra TK u grupi PB+ D+ (8,57mm) bila je visoko statistički značajno veća ($p < 0,01$) u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj je srednja vrednost dijametra TK iznosila 5,47mm.

Postojala je takođe i visoko statistički značajna razlika između srednje vrednosti dijametra TK u grupi PB+ D- (7,83mm) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika ($p < 0,01$, Tabela 32, Rezultati).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima dijametara TK između dve grupe pacijenata sa PB ($p > 0,05$, Tabela 32, Rezultati).

Pacijenti koji su imali pozitivnu raniju anamnezu depresije su u poređenju sa pacijentima bez ranije anamneze depresije imali značajno duže trajanje PB kao i značajno više skorove na UPDRS i HY skalama ($p < 0,05$ za sve varijable; Tabela 39). Pacijenti sa pozitivnom ranijom

anamnezom depresije su imali visoko statistički značajno više skorove na BDI skali ($p < 0,01$), kao i značajno niže MMSE skorove ($p < 0,01$; Tabela 39, Rezultati).

Pacijentni sa ranijom anamnezom depresije su imali dilataciju komorskog sistema obzirom na prisustvo značajno većih dijametara LK-D, LK-L i TK ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 39, Rezultati).

Maksimalna vrednost hiperehogenosti SN (SN max) kao i vrednost hiperehogene zone SN desno (SN-D) bile su značajno veće u grupi pacijenata sa ranijom anamnezom depresije ($p < 0,01$).

TCS studije pokazuju postojanje smanjene ehogenosti rafe moždanog stabla u unipolarnoj depresiji (kod 50-70% pacijenata), kao i depresiji udruženoj sa Parkinsonovom (kod preko 70-85% pacijenata) ili Wilsonovom bolešću, ali ne i kod zdravih osoba, bipolarnih afektivnih poremećaja, shizofrenije, depresije u multiploj sklerozi i kod PB bez udružene depresije. (51)

U poređenju sa ne depresivnim pacijentima kod kojih je hipoehogeni signal rafe detektovan prema objavljenim studijama kod samo 6 do 27%, kod depresivnih pacijenata sa PB hipoehogenost rafe se nalazi kod 35 do 85% (54, 55, 61, 62)

Na osnovu TCS nalaza u našoj studiji, utvrđeno je postojanje patološkog nalaza rafe-gradus 0 (prekid kontinuiteta rafe, hipoehogenost ili izostanak signala rafe) kod 75,8% pacijenata u grupi PB+ D+ (25/33), kod 25% pacijenata sa PB bez depresije (8/32) i kod samo 11,8% (4 ispitanika) u kontrolnoj grupi. (Tabele 7, 8 i 9, Rezultati)

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u učestalosti patološkog ultrazvučnog signala rafe (gradus 0) u Parkinsonovoj bolesti sa depresijom (PB+ D+), u poređenju sa Parkinsonovom bolešću bez depresije (PB+ D-) i kontrolnom grupom. ($p < 0,01$; Tabela 10, Rezultati)

Sa druge strane, postojala je visoko statistički značajna korelacija između ehogenosti rafe i prisustva depresije ($p < 0,01$; Cramer's $V=0.561$, Tabela 34), kao i između stepena ehogenosti rafe i stadijuma depresije ($p < 0,01$; Cramer's $V=0.614$, Tabela 35).

Pokazano je postojanje povezanosti prisustva patološke ehogenosti rafe (gradus 0) i ranije anamneze depresije (Cramer's $V=0.558$, $p < 0,01$; Tabela 36, Rezultati).

Ovi rezultati su u skladu sa ranijim objavljenim rezultatima koji ukazuju da patološka TCS ehogenost rafe može biti marker depresivnosti ne samo u idiopatskoj Parkinsonovoj bolesti, nego i u sekundarnim parkinsonizmima kao što je progresivna supranuklearna paraliza ili multipla sistemska atrofija (41, 46, 48, 139, 140)

Pretpostavlja se da hipohogenost rafe može biti uzrokovana modifikacijom gustine ćelija u moždanom parenhimu, kao i promenom sastava intersticijalnog matriksa ili oštećenjem integriteta nervnih vlakana i traktova. (51, 141)

I pored navedenih pretpostavki, uzroci pojave hipoehogenog signala u predelu rafe moždanog stabla kod depresivnih pacijenata sa PB do sada nisu u potpunosti razjašnjeni. Sličnost ultrazvučnog nalaza kod unipolarne depresije i depresije udružene sa PB dovela je do pretpostavke o zajedničkoj patomorfološkoj osnovi u obe forme depresije. Medjutim, pitanje etiopatogeneze i mogućeg zajedničkog uzroka obe forme depresije je još uvek predmet intenzivne naučne debate. (51)

Promene u akustičkoj impedanci, koje se primenom TCS detektuju kao hipoehogeni signal rafe, mogu biti posledica mikrostrukturnih promena, glioze, izmene gustine tkiva i sastava intersticijalnog matriksa kao i prekida vlakana i traktova ovog regiona. (62) I pored ovih činjenica, tačan uzrok izmenjene ehogenosti rafe u depresiji nije u potpunosti utvrđen. Nije takođe jasno da li su ove strukturne promene uzrok depresije ili su, obrnuto, posledica dugotrajne depresije.

Pacijenti koji su unutar grupe PB+ D+ imali patološku ehogenost rafe (gradus 0) su u poređenju sa onima sa normalnom ehogenošću rafe (gradus 1) imali statistički značajno više skorove na BDI skali ($p < 0,01$; Tabela 40, Rezultati), kao i značajno niže skorove na MMSE testu ($p < 0,01$). Ova grupa pacijenata je imala i značajnu dilataciju komorskog sistema, tj. značajno veće dijemetre LK-D, LK-L i TK ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 40, Rezultati).

Registrovane su statistički značajno više vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta (MD) u svim ROI pozicioniranim u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, ROI B i ROI C), kao i statistički značajno niže vrednosti frakcionisane anizotropije (FA) u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabela 39, Rezultati).

Pacijenti u grupi PB+ D+ sa patološkom ehogenošću rafe su imali značajno više vrednosti MD u svim ROI u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C), kao i statistički značajno niže vrednosti FA u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabela 40, Rezultati). Ovi pacijenti su takođe imali značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA u ROI pozicioniranim u predelu SN obostrano ($p < 0,01$ za obe varijable obostrano; Tabela 41, Rezultati). Poređenjem MD i FA vrednosti u ROI A, B i C koji reprezentuju rafe, utvrđeno je da su najviše vrednosti MD postojale u sva tri ROI u grupi PB+ D+ i one su bilo statistički značajno više u poređenju sa

grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$; Tabela 46). MD vrednosti su bile statistički značajno više i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Srednje FA vrednosti, u sva tri ROI koja reprezentuju rafe, su bile najniže u grupi PB+ D+ i to je bilo visoko statistički značajno u poređenju i sa PB bez depresije i sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za obe grupe u ROI A, B i C; Tabela 46). FA vrednosti su takođe bile niže u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Iako postoji nekoliko MRI studija koje su pokazale izmenu signala rafe u depresiji, karakteristični neuroimidžing obrazac abnormalnosti rafe još uvek nije utvrđen. (58, 67,143) Povišen intenzitet signala rafe na T2W relaksacionoj sekvenci MRI je utvrđen kod pacijenata sa unipolarnom depresijom, ali ne i kod bipolarnog depresije i zdravih osoba u retrospektivnoj studiji. (73)

Ova observacija može ukazivati na diskretne promene u strukturi tkiva koje ne mogu biti vizualizovane inspekcijom konvencionalnih MRI snimaka. T2 relaksaciono vreme zavisi od fizičkih karakteristika tkiva, stepena hidracije i sadržaja gvožđa.

Razlike u T2 relaksacionom vremenu specifičnih regiona mozga između pacijenata sa major depresijom i zdravih kontrola može ukazivati na razlike u sastavu i strukturi tkiva koje su prouzrokovane histološkim promenama kao na primer u procesu neurodegeneracije. (59, 73)

I druge MRI studije depresivnih pacijenata sa PB ukazale su izmene intenziteta signala moždanog stabla primenom metode semikvantitativnog merenja T2 relaksacionog vremena. (62)

U suprotnosti sa prethodnim studijama, nije nađena razlika u ehogenosti rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom u poređenju sa zdravim osobama u studiji koja je koristila po prvi put i DTI za ispitivanje mogućih strukturnih lezija rafe u depresiji. (58) U studiju je uključeno 15 pacijenata sa unipolarnom depresijom i 15 zdravih kontrola. Srednje vrednosti skora ehogenosti rafe su iznosile 2.07 za pacijente sa depresijom i 2.57 za zdrave kontrole. Ova razlika nije bila značajna ali je postojao trend hipoehogenosti rafe u unipolarnoj depresiji. Takođe, nisu nađene značajne razlike u vrednostima frakcionalne anizotropije (FA) u nivou rafe između pacijenata i kontrola. Dakle, ova studija koja je uključila mali broj pacijenata nije potvrdila nalaze strukturnih promena rafe kod pacijenata sa unipolarnom depresijom upotrebom DTI. (58)

Da li su na ovakve nalaze uticali mali broj uključenih pacijenata ili dijagnostičke kategorije, ne može se sa sigurnošću tvrditi. Interesantno, druga studija je pokazala snižene vrednosti FA i povišene srednje vrednosti MD u nivou rafe, upotrebom DTI, u grupi od 16 pacijenata sa PB i udruženom depresijom koji su takođe imali i hipoehogeni signal rafe na TCS.

Vrednosti FA i MD su u ovoj studiji kod 16 zdravih kontrolnih ispitanika bile nepromenjene. (51) Rezultati ove studije podržavaju hipotezu da su morfološke promene udružene sa gubitkom neurona i verovatno demijelinizacijom i smanjenom direkcionalnošću aminergičkih vlakana koja prolaze kroz rafe. Kako je već pretpostavljeno na osnovu TCS nalaza, opisane strukturne promene rafe sistema mogu uzrokovati promene u akustičkoj impedanci što se zatim sledstveno manifestuje kao hipoehogeni signal na TCS.

Naši rezultati su u skladu sa nalazima ove studije. Registrovane su statistički značajno više vrednosti srednjeg difuzionog koeficijenta (MD) u svim ROI pozicioniranim u regionu rafe ($p < 0,01$ za ROI A, ROI B i ROI C), kao i statistički značajno niže vrednosti frakcionisane anizotropije (FA) u svim ROI vezanim za region rafe ($p < 0,01$ za ROI A, B i C; Tabele 39-42, Rezultati) u grupi PB+D+ i PB+D-. Ovi pacijenti su takođe imali značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA u ROI pozicioniranim u predelu SN obostrano ($p < 0,01$ za obe varijable obostrano; Tabela 41, Rezultati).

Kada su upoređeni ispitanici sa patološkom ehogenošću rafe (gradus 0) sa onima koji su imali normalnu ehogenost rafe (gradus 1) bez obzira na prisustvo PB i/ili depresije, utvrđeno je da u ispitanici sa patološkim ultrazvučnim nalazom rafe imali značajno duže trajanje bolesti (5,41 vs. 1,9 godina; $p < 0,01$; Tabela 45), kao i značajno više skorove na UPDRS, HY i BDI skalama ($p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 45, Rezultati).

Ova grupa pacijenata je imala značajno veće vrednosti SN max (0,295 vs 0.194; $p < 0,01$), značajno veće vrednosti SN-D i SN-L ($p < 0,01$ za obe varijable), kao i značajno veće dijemetre komorskog sistema (LK-D, LK-L i TK; $p < 0,01$ za sve varijable; Tabela 45, Rezultati).

Pacijenti sa gradusom 0 rafe imali su visoko statistički značajno više vrednosti MD u svim rafe ROI ($p < 0,01$ za ROI A, B i C, Tabela 45, Grafik 2), kao i značajno niže FA vrednosti u ROI A, B i C ($p < 0,01$ za sve ROI, Tabela 45, Grafik 2, Rezultati) što je marker strukturnih oštećenja u regionu rafe jedara.

Koncept oštećenja bazalnog limbičkog sistema u nekim formama depresije podržan je MRI nalazima u nekim drugim formama depresije. Dok se u unipolarnoj depresiji i depresiji u PB generalno ne nalaze značajnija supratentorijalna strukturna oštećenja upotrebom rutinskih MRI tehnika, u depresiji udruženoj sa multiplom sklerozom karakteristično se nalazi normalna ehogenost rafe koja je udružena sa supratentorijalnim strukturnim oštećenjima. Ove strukturne MRI lezije se, između ostalih, nalaze u projekcionim regionima bazalnog limbičkog sistema tj. temporalnim, frontalnim i parijetalnim regionima, ali nisu utvrđene značajne razlike u T2

relaksacionim vremenima i relativnim intenzitetima signala u nivou rafe ni kod depresivnih ni kod nedepresivnih pacijenata sa multiplom sklerozom. (74)

U našoj studiji, kod pacijenata sa PB i depresijom i sniženom ehogenošću rafe su registrovane povišene MD i/ili snižene FA vrednosti u orbitofrontalnoj beloj masi desno, temporalnoj i parijetalnoj beloj masi levo, kao i u posteriornim cingulatnim snopovima obostrano (Tabela 41, Rezultati).

Nekoliko studija je koristilo strukturne i funkcionalne MRI tehnike za ispitivanje depresije u PB. Ova metoda omogućava detekciju mikrostrukturnih lezija moždane bele mase koja je naizgled normalna na konvencionalnim T1 i T2 MRI sekvencijama. (71) Samenjena vrednost FA u prefrontalnom regionu (72) i prednjem cingulatnom regionu (77) utvrđena je kod pacijenata sa de novo depresijom. Matsui i saradnici utvrdili su smanjenje vrednosti FA u prednjim cingulatnim regionima obostrano i kod depresivnih pacijenata sa PB. (78) Ovi nalazi su veoma slični prethodnim DTI nalazima kod de novo depresije bez PB. (77)

Poređenjem MD i FA vrednosti u parenhimskim ROI koji reprezentuju palidum obostrano (PAL D i PAL L), putamen obostrano (PUT D i PUT L) kao i talamus obostrano (TAL D i TAL L), utvrđeno je da su najviše vrednosti MD postojale u parenhimskim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL u grupi PB+ D+ i one su bilo statistički značajno više u poređenju sa grupom PB+ D- i kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za parenhimske ROI za PUT, PAL i TAL obostrano; Tabela 47). MD vrednosti su bile statistički značajno više i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za sva tri ROI koji se odnose na PAL, PUT i TAL).

Srednje FA vrednosti, u svim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL, su bile najniže u grupi PB+ D+ i to je bilo visoko statistički značajno u poređenju i sa PB+ D+ i sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za obe grupe u svim ROI obostrano za PAL, PUT i TAL; Tabela 47). FA vrednosti su takođe bile značajno niže u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$).

Isti profil i odnos vrednosti MD i FA je utvrđen i u svim ostalim parenhimskim ROI u (Tabela 47, Rezultati) za prefrontalnu i orbitofrontalnu belu masu obostrano (PFBM D i L, OFBM D i L), kao i temporalnu, okcipitalnu i parijetalnu belu masu obostrano (TBM D i L, OBM D i L, PBM D i L), tako da su najviše vrednosti MD registrovane u grupi PB+ D+ u poređenju i sa grupom PB+ D- i sa kontrolnom grupom u svim ROI obostrano ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano), uz najniže registrovane FA vrednosti u svim navedenim parenhimskim ROI obostrano takođe u grupi PB+ D+ u poređenju sa ostale 2 grupe ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano; Tabela 47).

Značajno više vrednosti MD i značajno niže FA vrednosti su registrovane i u grupi PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom u svim navedenim parenhskim ROI obostrano ($p < 0,01$ za sve navedene parenhimske ROI obostrano, Tabela 47, Rezultati).

Feldmann i saradnici (79) su sproveli morfometrijsku studiju kod depresivnih i nedeprisivnih pacijenata sa PB i pokazali postojanje smanjene gustine sive moždane mase u levom orbitofrontalnom korteksu, obostrano u girus rectusus i desnom temporalnom režnju kod depresivnih pacijenata. Nađena je takođe negativna korelacija između težine depresije i gustine sive moždane mase u orbitofrontalnim regionima, desnom medijalnom temporalnom režnju, desnom parahipkampalnom girusu, prednjem cingulatnom regionu i cerebelumu. Druga studija koja je koristila morfometriju baziranu na vokselima je utvrdila postojanje značajne redukcije gustine bele moždane mase u desnom prednjem cingulatnom i donjem orbitofrontalnom regionu kod pacijenata sa PB i udruženom depresijom. (24) Težina depresije je značajno korelirala sa gubitkom bele mase u orbitofrontalnim regionima. Nalazi naše studije su pokazali da u osnovi depresije u PB leže abnormalnosti bele moždane mase odnosno prekid fronto-subkortikalnih krugova. To je u skladu sa skorašnjim nalazima, koji ukazuju da u osnovi depresije u PB leže strukturne lezije u prednjim regionima dominantno leve moždane hemisfere (uncinatus, gorji i donji longitudinalni snop, mali forceps, bela masa temporalnog režnja). (141,142)

DTI studija publikovana od strane Matsui-a i saradnika (78) je pokazala, da kod pacijenata sa unipolarnom depresijom i depresijom u PB, postoje strukturne promene u skoro identičnim regionima mozga, a oni predstavljaju mesta u kojima se završavaju neurotransmiterske projekcije puteva rafe koji mogu biti dopaminergički, serotonergički i noradrenergički. Ove nalaze potvrdile su kasnije studije (143, 144), a komparabilni rezultati dobijeni su i u našoj studiji.

DTI traktografijom u našoj studiji je utvrđeno da nije postojala razlika u MD i FA vrednostima u KST obostrano, što je očekivani nalaz obzirom da je ovaj trakt izabran kao kontrolni obzirom da se u njemu primarno ne očekuju promene u PB i depresiji ($p > 0,05$ za MD i FA vrednosti u KST obostrano; Tabela 48, Rezultati).

Nisu takođe utvrđene razlike ni u MD i FA vrednostima u donjem longitudinalnom fascikulusu (ILF) ($p > 0,05$ za MD i FA vrednosti u ILF obostrano; Tabela 48, Rezultati).

Značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA koeficijenta su detektovane u gornjem longitudinalnom fascikulusu (SLF) u obe grupe pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika ($p < 0,01$ za SLF obostrano; Tabela 48).

Značajno više MD i značajno niže FA vrednosti su postojale i u sledećim traktovima: uncinatusu obostrano (UNC), kao i genu (GEN) i splenijumu (SPL) korpus callosuma u grupama PB+ D+ i PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za uncinatus obostrano; $p < 0,01$ za GEN i SPL; Tabela 48, Rezultati).

Najviše vrednosti MD i najniže vrednosti FA su u svim navedenim traktovima registrovane u grupi PB+ D+ ($p < 0,01$ u poređenju sa grupama PB+ D- i kontrolnom grupom).

Značajno više vrednosti MD i značajno niže FA vrednosti su utvrđene i u sledećim traktovima: anteriornoj (ACB) i posteriornoj (PCB) cingulatnoj petlji obostrano, kao i u forniksu (FOR) obostrano u grupama PB+ D+ i PB+ D- u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,01$ za sva tri trakta obostrano; Tabela 48).

Najviše vrednosti MD i najniže vrednosti FA su u svim navedenim traktovima registrovane u grupi PB+ D+ ($p < 0,01$ u poređenju sa grupama PB+ D- i kontrolnom grupom).

Kada su upoređene MD i FA vrednosti u svim ispitivanim parenhimskim ROI i svim traktovima bele moždane mase, utvrđeno je da su pacijenti koji su imali patološki ultrazvučni nalaz rafe (gradus 0) u poređenju sa onima sa rafe gradusom 1 imali statistički značajno više vrednosti MD i statistički značajno niže vrednosti FA koeficijenta u svim ispitivanim parenhimskim ROI i svim traktovima bele mase sem u KST D i L (kontrolni trakt) i ILF obostrano ($p < 0,01$ za sve parenhimske ROI i sve traktove bele mase; Tabela 49) što ukazuje na teža strukturna oštećenja rafe kod pacijenata sa PB i udruženom depresijom.

Korišćenjem binarne logističke prediktivne regresione analize, pokazali smo da su za predikciju pojave depresije u PB, nezavisno od prisustva patološke ehogenosti rafe, u našoj grupi ispitanika najznačajnije sledeće ispitivane varijable (LK-D, $p = 0,029$; ROI A i C FA, $p = 0,000$; SN D FA i SN L MD, $p = 0,000$; PAL L MD, $p = 0,000$; TAL D MD, $p = 0,000$; OFBM D MD, $p = 0,000$; SLF L MD, $p = 0,000$; Grafik 3).

Korišćenjem binarne logističke regresije sa druge strane smo pokazali da su najbolji prediktori pojave patološke ehogenosti rafe (gradus 0) sledeće varijable (ranija anamneza depresije,

p=0,052; ROI C FA, p=0,000; SN D MD, p=0,000; SN L FA, p=0,000; TAL D FA; PFBM D MD; PFBM L FA; TBM L MD; TBM L FA; OBM L MD; PBM D FA; PBM L FA svi p=0,000; SLF D FA, p=0,008; SLF L MD, p=0,024 UNC D MD, p=0,002; UNC L FA, p=0,003; Grafik 4) što ukazuje da određeni TCS i DTI markeri mogu biti prediktori strukturnih oštećenja rafe, njihovih projekcija i parenhimskih oštećenja moždane bele mase te sledstvene pojave depresije u PB.

Ovi specifični nalazi naše studije mogu imati važan klinički značaj u predikciji depresije, identifikaciji strukturnih lezija u specifičnim moždanim regionima, te pravovremenu i adekvatnu primenu antidepresivne terapije.

7. ZAKLJUČCI

- Pacijenti sa PB i udruženom depresijom imaju značajno veću učestalost patološke ehogenosti rafe na TCS u poređenju sa PB bez depresije i zdravim osobama.
- Patološka ehogenost rafe korelira sa ranijom anamnezom depresije kao i prisutvom aktuelne depresije u PB i njenom težinom.
- Prisustvo patološke ehogenosti rafe u PB korelira sa težom kliničkom slikom odnosno izraženijim motornim simptomima, sa većim stepenom kognitivne deterioracije i značajnijom dilatacijom komorskog sistema (izraženijim stepenom moždane atrofije).
- Pacijenti sa PB i udruženom depresijom sa patološkom ehogenošću rafe imaju značajno više vrednosti MD i značajno niže vrednosti FA koeficijenata na DTI u predelu rafe, što ukazuje na postojanje strukturnih lezija jedara rafe u depresiji udruženoj sa PB.
- Pacijenti sa PB sa ili bez komorbidne depresije imaju na osnovu DTI nalaza (značajno više vrednosti MD i niže vrednosti FA koeficijenata) strukturne promene u svim bazalnim ganglijama obostrano. Ove promene su izraženije kod pacijenata sa PB i udruženom depresijom i onih koji imaju patološku ehogenost rafe.

- Pacijenti sa depresijom udruženom sa PB imaju na osnovu DTI nalaza i mikrostrukturne promene u odgovarajućim regionima bele moždane mase: u prefrontalnoj i orbitofrontalnoj beloj masi, kao i u beloj masi temporalnih, parijetalnih i okcipitalnih režnjeva obostrano. Ove strukturne promene su izraženije kod pacijenata sa patološkom ehogenošću rafe.
- Kod pacijenata sa PB (sa ili bez depresije) postoje na osnovu nalaza DTI traktografije i lezije određenih snopova i puteva bele moždane mase koji predstavljaju projekcije rafe sistema (gornjeg longitudinalnog fascikulusa, anteriorne i posteriorne cingulatne petlje obostrano, kao i forniksa i corpus callosuma). Ove preomene su izraženije kod pacijenata sa PB i komorbidnom depresijom, a najizraženije su kod onih sa hipoehogenošću rafe.
- Najvažniji prediktivni značaj za pojavu depresije u PB ima dilatacija komorskog sistema (globalna moždana atrofija) i strukturne promene u bazalnim ganglijama i jedrima rafe.
- Najveći prediktivni značaj pojave patološke ehogenosti rafe ima ranija anamneza depresije kao i difuzne strukturne promene bele mase velikomoždanih hemisfera.
- Nalazi ove studije ukazuju da u osnovi depresije u PB leže strukturne lezije rafe sistema i njegovih neurotransmitterskih širokih projekcija (dopaminergičkih, serotoninergičkih i noradrenergičkih), što može imati važne terapijske implikacije.

8. LITERATURA

1. Massano J, Bhatia K. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a008870 doi:10.1101/cshperspect.a008870
2. C. A. Davie. A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 109–127
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368–376
4. Puschmann A, Bhidayasiri R, Weiner WJ Synucleinopathies from bench to bedside. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18S1:24–27.
5. Braak H, Bohl JR, Müllerer CM et al. The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21:2042–2051.
6. Mutch WJ, Dingwall-Fordyce I, Downie AW et al. Parkinson's disease in a Scottish City. *BMJ* 1986; 292: 534–536.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's Disease: Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. 2006; London: NICE (<http://guidance.nice.org.uk/CG35>).
8. Chung KK, Zhang Y, Lim KL et al. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001; 7: 1144–1150.
9. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's Diseases. *Exp Neurol* 2005; 191 (Suppl 1): 17–27.
10. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol.* 2011; 122(2): 190-8.
11. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; doi: 10.1101/cshperspect.a008888
12. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53 (Suppl 3): 16–23.
13. Cookson MR, Xiromerisiou G, Singleton A. How genetics research in Parkinson's disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 706–711.
14. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18:414–8.
15. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:1–8.
16. Lieberman AN. Depression in Parkinson's disease. *Barrow Neurol Inst Quart* 1997;3:27–33.

17. Lieberman AN, Lyons K, Okun M. Depression on Parkinson's disease. Mental dysfunctions in Parkinson's disease. In: Korczyn AD, ed. Medimond International Proceedings. Bologna: S Lazzaro, 2004;59–67.
18. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873–80.
19. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413–26.
20. Korczyn AD, Gurevich T. Parkinson's disease: Before the motor symptoms and beyond. *J Neurol Sci.* 2010; 289 (1-2):2-6.
21. Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2012 ;233(1):79-86.
22. Pålhagen S.E., Carlsson M., Curman E., Walinder J., Granerus A.K. Depressive illness in Parkinson's disease-indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand* 2008; 117:295-304.
23. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord* 2010; 25:2318–2325.
24. Kostić VS, Agosta F, Petrović I, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukic M, Filippi M. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75:857–863.
25. Cardoso EF, Maia FM, Fregni F. et al. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *NeuroImage* 2009; 47: 467–472.
26. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G. et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 227-232.
27. Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's Disease: The role of monoamines in behavior. *Biol Psychiatry* 2006; 59(10):908-18.
28. Tan L. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18S1: 74–76
29. Schneider F, Astrid A, Backes V, Dodel R. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 [Suppl 5]: 55–59.
30. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21:148–158.
31. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012; 139 (2):103-12.
32. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669–677.
33. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-389.

34. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6:350–352.
35. Dissanayaka NN, Silburn PA, O'Sullivan JD, Mellick GD. Serotonin and dopamine transporter genes do not influence depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:111–115.
36. Pankratz N, Marder KS, Halter CA et al. Parkinson's Study Group-PROGENI Investigators Clinical correlates of depressive symptoms in familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 ; 23 (15):2216-23.
37. Blonder L, Slevin J. Emotional dysfunction in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2011; 24 (3):201–217.
38. Schrag A, Barone P, Brown RG et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *MovDisord* 2007; 22:1077–1092.
39. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45:182 – 184.
40. Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation of the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25:901–904.
41. Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33 (1):15-25.
42. Mijajlović M, Petrović I, Stojković T, Svetel M, Stefanova E, Kostić VS. Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65 (8):601-5.
43. Hernández Vara J, Rubiera del Fueyo M, Lorenzo Bosquet C, Castell Conesa J, Molina Cateriano CA, Rodríguez FM. Usefulness of transcranial sonography in Parkinson's disease. A comparative study using 123I-FP-CIT SPECT. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (8):285-9.
44. Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, et al. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251:1451–1454.
45. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283–2301.
46. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56:13–17.
47. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60:74–77.
48. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423-425.

49. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64 (11):1635-1640.
50. Budisic M, Lovrencic-Huzjan A, Trkanjec Z et al. Transcranial sonography can discriminate Parkinson's disease from other movement disorders. *Acta Clin Croat* 2005; 44:259–63.
51. Mijajlovic MD. Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90:259-72.
52. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1994; 55:75-84.
53. Becker G, Becker T, Struck M, et al. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995; 38:180-4.
54. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130:1799-807.
55. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007; 155:67-73.
56. Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z, et al. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260(3):203-8.
57. Meltzer C, Price J, Mathis C, et al. Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:2258-65.
58. Steele JD, Bastin ME, Wardlaw JM, Ebmeier KP. Possible structural abnormality of the brainstem in unipolar depressive illness: a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1510-5.
59. Becker G, Berg D, Lesch KP, et al. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:21–31.
60. Baumann B, Biela H., Krell D, et al. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol Med* 2002; 32:93–103.
61. Becker T, Becker G, Seufert J, et al. Parkinson's disease and depression: Evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:590–596.
62. Berg D, Supprian T, Hofmann E, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246:1186–1193.
63. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Overactive bladder in Parkinson's disease: Alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography. *Eur J Neurol* 2006; 13:1291–1297.

64. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: A prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7:417–424.
65. Walter U, Skoloudik D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1–2):123-127.
66. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:1044-55.
67. Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:92–97.
68. Carpenter MB, Sutin J. *Human Neuroanatomy*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993.
69. Crossman AR. Brain stem. In: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (S. Standring, Ed.); 2005: 327–351. Churchill Livingstone, Edinburgh.
70. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. *The Human Central Nervous System*. 2008; 889–916. Springer, Berlin
71. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15:435-455.
72. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1293-1296.
73. Becker T, Becker D, Berg D, et al. Pathological findings in neuropsychiatric diseases. In: *Echoenhancers and Transcranial Color Duplex Sonography* (U. Bogdahn, G. Becker, F. Schlacketzki, Eds.); 1998:359-373. Blackwell Science, London.
74. Berg D, Supprian T, Thomae J, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000; 6:156–162.
75. Benoit M, Robert P. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011; 310:58-60.
76. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314–1322.
77. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1929–1932.
78. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Depression in Parkinson's disease. diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 2007; 254:1170-3.
79. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2008; 23:42-46.
80. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1424-1427.

81. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991; 7:1-30.
82. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66:259–267.
83. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vitro fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44:625–632.
84. Rovaris M, Agosta F, Pagani E, Filippi M. Diffusion tensor MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19 (1): 37-43.
85. Schmierer K, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, et al. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage* 2007; 35 (2):467-77.
86. Filippi M. In-vivo tissue characterization of multiple sclerosis and other white matter diseases using magnetic resonance based techniques. *J Neurol* 2001; 248 (12):1019-29.
87. White T, Nelson M, Lim K. Diffusion tensor imaging in psychiatric disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19:97-109.
88. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36:893-906.
89. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41:15-30.
90. Brady ST, Witt AS, Kirkpatrick LL, et al. Formation of compact myelin is required for maturation of the axonal cytoskeleton. *J Neurosci* 1999; 19:7278-7288.
91. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, et al. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage* 2007; 37: 530-538.
92. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:10422–10427.
93. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45:265–269.
94. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med* 2002; 47:215–223.
95. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002; 17:77–94.
96. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4 (3):316-29.
97. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1356-1363.
98. Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, et al. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:120-122.

99. Li L, Ma N, Li Z, et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Res* 2007; 1168:124-128.
100. Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, et al. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology* 2004; 50:48-53.
101. Ma N, Li L, Shu N, et al. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:823-826.
102. Taylor WD, Payne ME, Krishnan KR, et al. Evidence of white matter tract disruption in MRI hyperintensities. *Biol Psychiatry* 2001; 50:179-83.
103. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58:575-80.
104. Seppi K, Schocke MF. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(4):370-5.
105. Berger M, Gray J, Roth B. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*; 2009; 60:355–66.
106. Haines DE. *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications*. Philadelphia: Elsevier; 2006.
107. Martin AR, Wallace BG, Fuchs PA, Nicholls JG, editors. *From neuron to brain*. Sunderland: Sinauer Associates; 2001.
108. Doya K. Metalearning and neuromodulation. *Neural Networks* 2002; 15 (4-6):495–506.
109. Kish SJ. Biochemistry of Parkinson's disease: Is a brain serotonergic deficiency a characteristic of idiopathic Parkinson's disease? *Adv. Neurol* 2003; 91:39–49.
110. Taylor TN, Caudle WM, Shepherd KR et al. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease revealed in an animal model with reduced monoamine storage capacity. *J. Neurosci* 2009; 29:8103-8113.
111. Delaville C, Deurwaerdère PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2011; 5:31.
112. Kuhn DM, Sykes CE, Geddes TJ, Jaunarajs KL, Bishop C. Tryptophan hydroxylase 2 aggregates through disulfide cross-linking upon oxidation: Possible link to serotonin deficits and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 116:426-437.
113. Ballanger B, Strafella A, van Eimeren T et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:416-421.
114. Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E, Crescimanno G, Benigno A, Di Giovanni G. Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Prog Brain Res* 2008; 172:423-463.

115. Appleby BS, Duggan PS, Regenber A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22:1722-1728.
116. Mayeux R, Stern Y, Williams JB, Cote L, Frantz A, Dyrenfurth I. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143:756-759.
117. Kish SJ, Tong J, Hornykiewicz O, et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131:120-131.
118. Paulus, W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:743-755.
119. Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008; 23:850-857.
120. Witt K, Daniels C, Herzog J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18:397-401.
121. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248:266-270.
122. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 296-320.
123. Lindgren HS, Andersson DR, Lagerkvist S, Nissbrandt H, Cenci MA. L-DOPA-induced dopamine efflux in the striatum and the substantia nigra in a rat model of Parkinson's disease: temporal and quantitative relationship to the expression of dyskinesia. *J Neurochem* 2010; 112:1465-1476.
124. Kirouac GJ, Li S, Mabrouk G. GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol* 2004; 469:170-184.
125. Michelsen KA, Schmitz C, Steinbusch HW. The dorsal raphe nucleus--from silver stainings to a role in depression. *Brain Res Rev* 2007; 55(2):329-42.
126. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-184.
127. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-2.
128. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease II*, 1st edn. New York: Macmillan, 1987: 153-163.
129. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, 1995.

130. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW, Structured Clinical Interview (SCID) for DSM-IV Axis I Disorders. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1997.
131. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–571.
132. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189–98.
133. Rorden C, Karnath H, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci* 2007; 19:1081-1088.
134. Mai JK, Assheuer J, Paxinos. *Atlas of the Human Brain*, 2nd ed. San Diego: Academic Press 2004.
135. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DTI Studio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2006; 81:106–116.
136. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PCM. Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annal Neurol* 1999; 45:265–269.
137. Wakana S, Jiang H, Nagee-Poetscher LM, van Zijl P, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004; 230:77–87.
138. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter *Neuroimage* 2007; 36(3):630-44.
139. Kostić VS, Mijajlović M, Smajlović D, Lukić MJ, Tomić A, Svetel M. Transcranial brain sonography findings in two main variants of progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol*. 2013; 20(3):552-7.
140. Kostić V, Džoljić E, Todorović Z, Mijajlović M, Svetel M, Stefanova E, Dragašević N, Petrović I, Milošević M, Kovačević I, Miljković B, Pokrajac M, Prostran M. Fluoxetine does not impair motor function in patients with Parkinson's disease: correlation between mood and motor functions with plasma concentrations of fluoxetine/norfluoxetine. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(12): 1067-1075.
141. Mijajlovic M. Transcranial sonography in psychiatric diseases. *Perspectives in Medicine* 2012; 1-12:357-361.
142. Huang P, Xu X, Gu Q et al. Disrupted white matter integrity in depressed versus non-depressed Parkinson's disease patients: A tract-based spatial statistics study. *J Neurol Sci*. 2014; 346(1-2):145-8.
143. Kostic V, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J Neurol Sci*. 2011; 310(1-2):61-3.
144. Pandya M, Altinay M, Malone DA Jr, Anand A. Where in the brain is depression? *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14(6):634-42.

Dr Milija D. Mijajlović – Biografija

Dr Milija Mijajlović je rođen 1976. godine u Kraljevu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirao je jula 2001. godine sa prosečnom ocenom 9.23/10.

Od oktobra 2006. godine je u stalnom radnom odnosu na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije gde radi kao lekar specijalista neurologije na Odeljenju za cerebrovaskularna oboljenja i glavobolje.

Magistarsku tezu pod naslovom: “Značaj insulinske rezistencije u ishemijskoj bolesti mozga”, čiji je mentor bila Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić odbranio je jula 2008. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu pred Komisijom u sastavu: Akademik Vladimir Kostić, Akademik Nebojša Lalić i Prof. dr Jagoda Potić.

Od 2009. godine ima naučno zvanje Istraživača saradnika za naučnu oblast neurologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Septembra 2012. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Dr Mijajlović je dobitnik više nagrada i stipendija za stručno usavršavanje: European Federation of Neurological Societies - Department to Department Program 2004. i 2008. godine; Dunavske neurološke stipendije - Danube International Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education; Stipendije MASHAV Univerziteta u Tel Avivu i Ministarstva za nauku Izraela; Stipendije Fondacije ”Profesor dr Risto Bokonjić” za šestomesečno stručno usavršavanje i izradu doktorske teze u oblasti neurodegenerativnih oboljenja na Klinici za neurologiju i Hertie institutu za klinička istraživanja mozga Univerziteta u Tibingenu, Nemačka.

Usavršavao se u oblasti dijagnostike i lečenja moždanog udara, kao i u oblasti neurosonologije, primene trombolitičke terapije i sonotrombolize, u eminentnim neurološkim centrima u Francuskoj, Mađarskoj, Izraelu, Španiji, Nemačkoj, Švedskoj, Austriji i Švajcarskoj. Polaznik je i Salzburških medicinskih seminara.

Intenzivno se usavršavao i u oblasti primene transkranijalne parenhimske sonografije na Univerzitetima u Tibingenu i Drezdenu u Nemačkoj, te je ovu neurosonološku metodu kao novu uveo u svakodnevnu kliničku praksu na Klinici za neurologiju KCS.

Posebno je zainteresovan za oblast neuroangiologije u kojoj je 2005. godine od strane Nacionalnog udruženja za neuroangiologiju Srbije promovisan u zvanje nacionalnog eksperta za neuroangiologiju.

Recenzent je u više domaćih i međunarodnih naučnih časopisa: Srpski Arhiv za celopupno lekarstvo, Journal of Neurology, Neurosyrgery and Psychiatry; Neuropsychiatric Disease and Treatment; Neurodegenerative Diseases; Journal of Neuroimaging, International Journal of Stroke, i dr.

Pomoćnik je glavnog urednika (Associate Editor) časopisa Clinical Case Reports i član uređivačkog odbora časopisa Journal of Ultrasound in Medicine.

Dr Mijajlović je član više domaćih i internacionalnih naučnih i stručnih udruženja, među kojima se posebno izdvajaju članstvo u Izvršnom odboru Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology, Subspecijalističkom panelu za neurosonologiju Evropske akademije za neurologiju, Predsednišvu Nacionalnog udruženja za neuroangiologiju Srbije i dr.

Recenzent je takodje u više međunarodnih naučnih projekata kao što su: HORIZON 2020, ERA.Net RUS Project, New-INDIGO FP7 Program, ERA.Net ERAfrica Projects, i dr.

Dr Mijajlović je autor i koautor u preko 300 naučnih publikacija od kojih je 55 indeksirano u JCR, CC, SCI i Medline bazama od čega je prvi autor u 18 publikacija. Koautor je i 13 poglavlja u monografijama i održao je preko 40 usmenih prezentacija i predavanja po pozivu na domaćim i međunarodnim naučnim i stručnim skupovima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: **Milija Mijajlović**

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i depresijom“

- 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, 13.03.2015.



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Milija Mijajlović
Broj upisa _____
Studijski program _____

Naslov rada: “Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i depresijom“

Mentor Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić

Potpisani Milija Mijajlović

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, 13.03.2015.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Uloga transkranijalne parenhimske sonografije i difuzione magnetske rezonance u otkrivanju strukturnih lezija rafe sistema moždanog stabla kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću i depresijom

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



UBeogradu, 13.03.2015.